

Paris 1970

FACULTE DE MEDECINE BICHAT - BEAUJON

Année 19

1970

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

FRAUD, Jean-Philippe

né le 11 - 8 - 1938 à Alger

Présentée et soutenue publiquement le

19

INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

A PROPOS D'UN CAS CHEZ L'ADULTE

Président : M.

Professeur

A Monsieur le Professeur Claude LAROCHE
qui nous a fait le grand honneur d'accep-
ter la Présidence de cette Thèse.
Qu'il trouve ici avec nos remerciements,
l'expression de notre plus haute Consi-
dération.

A Monsieur le Docteur Y. BARRE qui
nous a guidé dans le choix de notre
travail et nous a aidé de ses con-
seils.

Qu'il trouve ici la marque de notre
profonde reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550203_0023

A ma Femme,

Avec ma plus grande tendresse, et ma
reconnaissance pour les peines parta-
gées.

A mes Parents,
Avec toute ma filiale affection
pour leur constant soutien.

A mon Frère,
Avec ma profonde affection.

A mes beaux-parents,
Qu'ils trouvent ici mon affection
et mon estimé.

A Monsieur le Docteur ASCOLI,
Avec mes remerciements pour
l'aide qu'il nous a si aimablement apportée.

A Monsieur le Docteur M. PLAUSSU,
Qu'il trouve ici notre reconnais-
sance pour l'aide matérielle gra-
cieusement consentie.

P L A N

- I - HISTORIQUE
- II - OBSERVATION
- III - RAPPEL DU METABOLISME DU FRUCTOSE
- IV - FORME DE L'ADULTE
- V - FORME DE L'ENFANT
- VI - EXAMENS COMPLEMENTAIRES
- VII - LE PROBLEME ENZYMATIQUE
- VIII - LE TRAITEMENT
- IX - CONCLUSION
- X - BIBLIOGRAPHIE

L'intolérance au fructose de l'enfant est déjà bien connue grâce à environ 80 observations. Les cas chez l'adulte sont plus rares et il nous a paru intéressant de rapporter l'observation d'une femme de 32 ans recueillie dans le service du Docteur BARRE, à Versailles.

Après avoir rappelé l'aspect de ce trouble chez l'adulte, nous le comparons à celui de l'enfant toujours plus riche.

Les épreuves diagnostiques fondamentales feront l'objet d'un chapitre particulier en tenant compte là encore des différences entre les formes de l'adulte et de l'enfant.

Le problème enzymatique non tout-à-fait encore élucidé, fera l'objet d'un rappel des dernières hypothèses.

Le traitement sera abordé et enfin un rappel des dernières données du métabolisme du fructose.

Une bibliographie assez complète sur le sujet terminera notre travail.

HISTORIQUE

En 1956 le domaine des maladies métaboliques s'enrichit d'un chapitre avec la description princeps de R.A. CHAMBERS et R.T.C. PRATT qui publient dans "The Lancet" (15) la première observation d'intolérance au fructose sous le titre : "Idiosyncrazy to fructose". L'observation rapportait le cas d'une jeune femme de 24 ans présentant des nausées et des vomissements survenant par crises après ingestion de fruits ou de sucre de canne. Au cours de ces troubles cliniques la fructosémie s'élevait et une discrète fructosurie apparaissait. CHAMBERS et PRATT expliquaient ces anomalies par un blocage du métabolisme du fructose avant sa transformation en fructose 6 phosphate.

Au cours des quinze années qui ont suivi, les publications se sont multipliées et on compte, en 1970, environ 80 observations d'insuffisance héréditaire au fructose.

La première observation française^{est} rapportée en 1961 par JEUNE et collaborateurs (60).

Cette affection est actuellement assez bien individualisée sur les plans physiopathogénique, clinique, biologique, anatomo-pathologique, évolutif et thérapeutique.

Il n'est pas indifférent de remarquer que le premier cas rapporté par CHAMBERS et PRATT concerne une femme âgée de 24 ans. En effet, bien que la richesse symptomatologique soit le fait des nouveaux-nés et des jeunes enfants, il arrive que l'affection ne soit reconnue qu'à l'âge adulte.

On verra que c'est en particulier le cas de la malade dont nous rapportons l'observation à la fin de ce travail. C'est qu'en effet les signes cliniques évocateurs de la maladie n'apparaissent que lorsque l'alimentation contient du fructose. Or il arrive que le sujet porteur du déficit enzymatique, ayant fait plusieurs fois les frais d'une ingestion de ce sucre, repousse de lui-même, quand ce n'est pas sa mère qui élimine les aliments contenant cet ose.

Lorsque le tableau est au complet chez le nouveau-né recevant une ration non carencée en fructose, la maladie réunit sur le plan cliniques :

- des troubles digestifs : vomissements, nausées, anorexie,
- des accidents hypoglycémiques, dont la physiopathologie n'est pas encore tout-à-fait précisée,

- des manifestations hépatiques : hépatomégalie, splénomégalie, plus rarement ascite, ictère, oedèmes périphériques,
- des troubles de croissance avec retard staturo-pondéral mais toutefois sans jamais de retard mental.

Sur le plan biologique coexistent :

- des manifestations hépatiques avec modifications de nombreux tests biologiques, en particulier de l'épreuve à la Brome-sulfone-phtaléine,
- des manifestations rénales, dont nous avons vu qu'elles n'avaient pas d'expression clinique, même chez le nouveau-né,
- des manifestations hématologiques enfin.

Les études des arbres généalogiques pratiquées par différents auteurs, en particulier FROESCH, PRADER et Coll. (40), étudiant des séries de cas familiaux, ont permis de préciser le mode de transmission de cette maladie héréditaire. Il semble bien admis actuellement que l'intolérance héréditaire au fructose se transmette sur le mode récessif autosomique.

La causé de l'affection a été précisée ; il s'agit d'un déficit de l'activité d'une enzyme, la fructose - aldolase hépatique (ou aldolase B), confirmé par l'étude enzymatique des hépatocytes recueillis par ponction biopsie hépatique (HERS et SCHAPIRA).

De nombreux travaux sont venus éclaircir ces dernières années le mécanisme de l'hypoglycémie consécutive à l'absorption malencontreuse de fructose ou à l'administration orale ou par voie intra-veineuse de sucre au cours d'une épreuve de charge. De même la physiopathologie des symptômes a fait l'objet de nombreuses explications.

Le diagnostic positif enfin est facilité par l'épreuve de charge au fructose qui est maintenant bien codifiée (ODIEVRE) et par l'étude de l'activité aldolasique B hépatique à partir d'une ponction biopsie (HERS).

Le diagnostic différentiel ouvre les chapitres de la fructosurie bénigne essentielle, dont la connaissance est déjà ancienne, et de la galactosémie dont la première description fut rapportée par VON REUSS en 1908.

L'évolution de l'intolérance héréditaire au fructose est favorable dans la grande majorité des cas où l'affection est reconnue et le régime sans fructose institué. Elle reste cependant une affection grave lorsqu'elle n'est pas reconnue et des auteurs ODIEVRE (107), SACREZ (130) ont même rapporté des cas mortels.

La thérapeutique^{tu} est univoque pour le moment et en attendant une thérapie substitutive, impossible actuellement, on met le sujet à l'abri des symptômes et des altérations biologiques en lui proposant la liste des aliments à proscrire. Liste importante mais laissant au sujet atteint un large choix pour s'alimenter en protides, lipides et même glucides.

Au prix de ces précautions diététiques, qui devront être poursuivies à vie, les sujets se développent tout-à-fait normalement tant sur le plan somatique que psycho-affectif.

La connaissance de l'intolérance héréditaire au fructose, qui part de l'observation de PRATT et CHAMBERS (15) passe par les études de :

- FROESCH, PRADER et collaborateurs (40) qui, en Suisse, l'isolèrent définitivement (1957) en étudiant sept cas familiaux dont trois sujets furent soumis à une administration orale de fructose avec les conséquences hypoglycémiques attendues. Ils démontrent également le caractère héréditaire de l'affection transmise par un gène récessif autosomique se manifestant chez les homozygotes.
- En 1959 FROESCH pressent la cause de la maladie en pensant à un déficit aldolasique (41).
- WOLF et Collaborateurs (1959) rapportent le cas d'un ^{enfant} ~~nouveau-~~né de 9 mois présentant une hépatomégalie importante et un retard staturo-pondéral.
- En 1961 HERS, de Louvain, démontre, après ses nombreux travaux sur le métabolisme du fructose, le déficit de l'activité enzymatique hépatique (54).

Les principaux travaux qui ont suivis sont venus de :

- Allemagne : LEUTHARDT,
- Belgique : BARTMANN, DU BOIS, LOEB, GILLER,
- Etats-Unis : CORNBLATH, ROSENTHAL,
- Finlande : NIKKILA, PERHEENTUPA, PITKANEN,
- France : ALAGILLE, BONNEFOY, DESBUQUOIS, JEUNE, KAPLAN, LELONG, NORDMANN, ODIEVRE, ROYER, SACREZ, SCHAPIRA F. et SCHAPIRA G.,
- Grande-Bretagne : LEVIN,
- Italie : DURAND, LAMEDICA, RAZZI.

OBSERVATION

Lorsque Mademoiselle F.B. entre dans le Service du Docteur BARRE, à Versailles, c'est pour venir se prêter aimablement à nos investigations pour tenter de recevoir une confirmation biologique à ses troubles. Troubles qui ont suffi depuis longtemps à son médecin traitant, le Docteur ASCOLI, pour porter le diagnostic très probable d'intolérance au fructose..

Mademoiselle F.B. est née en 1939 en France, près de Longwy, de parents non consanguins. Elle est la dernière enfant d'une famille de trois enfants.

Sa mère avait 32 ans lorsqu'elle a accouché de F.. La grossesse s'était déroulée normalement, malgré les privations de la guerre et une tension physique et morale particulière due à sa situation de femme d'officier ~~///~~ ayant suivi son mari sur la ligne Maginot. Elle ne présente aucun passé pathologique en dehors d'une hypertension artérielle moyenne, tenace mais supportée sans complication.

Chez son père d'origine française comme sa femme, on dépiste un diabète à l'âge de 65 ans. Diabète modéré, pratiquement équilibré par le seul régime.

Ce diabète est familial puisque le grand-père paternel de F. et une tante paternelle sont également touchés de cette affection qui reste là encore assez bénigne.

Le premier enfant, un garçon né six ans avant F.B., pesait 3,5 kg à la naissance et alors qu'il paraissait en parfaite santé, est décidé subitement, sans raison apparente dans des circonstances mal précisées, 2 jours après sa naissance ; donc sans avoir rien absorbé (mais peut-être a-t-il reçu des perfusions de sérum glucosé ?) ; on sait seulement qu'il aurait vomi du sang noir.

Le deuxième enfant, une fille de 3 kg à la naissance, se développe parfaitement. Cette soeur aînée de F. est toujours en excellente santé (pas de diabète en particulier après épreuve d'hyperglycémie provoquée). Elle n'a pas d'enfant.

On n'a pas de notion de morts néo-natales ou post-natales chez les collatéraux.

F.B. pèse 2,5 kg à la naissance. Elle naît quinze jours avant le terme présumé. L'enfant crie de suite à la naissance, point besoin de couveuse, point de convulsions.... Elle est normale et sa mère la nourrit au sein. La ration au sein est insuffisante et sa mère essaye de compléter cette ration par du lait de vache sucré.

L'enfant est prise de vomissements après chacune de ces tentatives et elle refusera par la suite cet aliment que sa mère rapidement d'ailleurs ne lui propose plus, pas plus que d'autres laits tous également refusés. Des bouillons et de la purée à l'eau et un peu plus tard du fromage viennent compléter la ration et sont acceptés aisément.

On s'aperçoit vite également, dès qu'elle a l'âge d'en manger, que tous les fruits sans exception et de nombreux légumes provoquent, comme le sucre, le miel ou les quelques sirops thérapeutiques essayés, des vomissements deux heures après leur ingestion. Parfois seulement des nausées si la dose de fructose ingérée a été minime.

La sagacité de sa mère ayant permis d'éliminer très tôt tous les aliments incompatibles, l'enfant ne présentera pas de troubles de type hypoglycémique. Elle se développera tout-à-fait normalement, ne prendra pas de retard staturo-pondéral et bientôt entreprendra de longues et sérieuses études qui l'ont conduit actuellement à un poste élevé dans la magistrature.

F.B. n'est pas mariée et n'a donc pas de descendance. Comme antécédent pathologique on ne retrouve qu'une phase d'aménorrhée (elle a été réglée à 13 ans) assez rebelle vers 18 - 19 ans pour laquelle il a fallu recourir, après les médications habituelles, à des injections répétées de gonado-trophines sériques.

Une appendicite rétrocécale en 1962 à l'âge de 23 ans est opérée et l'intervention est suivie d'une embolie pulmonaire minime et un peu plus tard d'une phlébite du membre inférieur gauche.

En 1963, sa pression artérielle est à 15-10 et ces chiffres seront retrouvés à des examens successifs. Sa coagulation explorée à plusieurs reprises, ces dernières années est normale pour un taux de prothrombine qui reste assez fixe aux alentours de 62 %.

Actuellement Mademoiselle F.B. est en excellente santé si l'on veut bien ne pas parler de céphalées assez tenaces qui ont duré deux ou trois ans et qui viennent de cesser complètement et d'une note dépressive et anxieuse qu'elle a toujours eu et qui a tendance à régresser.

Elle continue à éviter soigneusement tous les mets sucrés et en particulier tous les fruits sans exception et de nombreux légumes en particulier les carottes, les petits pois et les tomates. Lorsque par obligation ou par mégarde, elle absorbe certains aliments contenant du fructose, elle les vomit après un délai de deux heures qui reste assez fixe. Ces vomissements sont le plus souvent précédés de nausées. Si l'absorption a été minime seules les nausées apparaissent. Les vomissements sont toujours alimentaires ; et n'ont jamais été striés de sang (même dans l'enfance).

Mademoiselle F.B. mange actuellement beaucoup de pain, énormément de fromage mais moins de viande par goût, sans que celle-ci n'ait jamais provoquée de troubles digestifs. Enfin elle boit du lait sans inconvénient également.

Dans le service, un examen somatique complet a été pratiqué (octobre 1969) qui s'est révélé normal en dehors d'une tension artérielle qui a oscillé durant les dix jours de son hospitalisation entre $12 \frac{I}{2}$ - 7 et $16 \frac{I}{2}$ - II.

De nombreux examens complémentaires ainsi qu'une épreuve de charge en fructose ont été pratiqués.

Une hyperglycémie provoquée a été demandée compte tenu des antécédents familiaux en particulier. Il est à noter que la malade a vomi une heure trente environ après l'ingestion de glucose. Les courbes obtenues par les trois méthodes de dosages habituelles (Technicon, Baudoin-Lewin et Glucose-oxydase) étaient concordantes et compte tenu des vomissements pouvaient être considérées comme normales.

hyperglycémie

Voici les résultats de l'~~hyperglycémie~~ provoquée :

<u>Minutes</u>	<u>Technicon</u>	<u>B.Lewin</u>	<u>Glucose-oxydase</u>
0	0,68	0,73	0,75
30	1,26	1,17	1,10
60	1,08	1,00	1,03
120	0,88	0,80	0,87
180	0,90	0,78	0,76

Par voie intra-veineuse les résultats étaient les suivants:

<u>Minutes</u>	<u>Technicon</u>	<u>B.Lewin</u>	<u>Glucose-oxydase</u>
0	0,96	0,90	0,68
15	2,24	2,80	1,90
30	1,72	1,72	1,57
45	1,52	1,60	1,26
60	1,12	1,32	0,92
90	1,04	1,20	0,90

La numération globulaire ne montrait pas d'anémie avec 4.300.000 G.R. par ml.

Le taux d'hémoglobine était à 89 %.

L'hématocrite à 40.

La valeur globulaire à 1,03.

La formule sanguine comptait : 7.100 G.B. par ml, dont 73 % de polynucléaires (65 neutro, 8 eosino) et 26 % de mononucléaires (25 lympho et 1 monocyte)

En outre présence de 1 % de plasmocytes.

La coagulation a été explorée et a montré une hypercoagulabilité au thromboélastogramme et à l'épreuve de coagulation avec l'héparine (sang témoin 2 minutes et 9 minutes, sang de la malade 2 minutes et 12 minutes) avec un taux de prothrombine alors à 80 % (temps de Quick).

Un bilan hépatique a montré une légère augmentation du cholestérol total à 2,5 g (au lieu de 1,70 à 2,30 g), des S.G.P.T. à 22,5 mU (alors que la normale va jusqu'à 12 mU/ml pour la méthode utilisée).

L'électrophorèse des protéines a révélé une hypogammaglobulinémie avec la formule suivante :

Albumine : 59 %

Alpha I : 4 %

Alpha 2 : 10 %

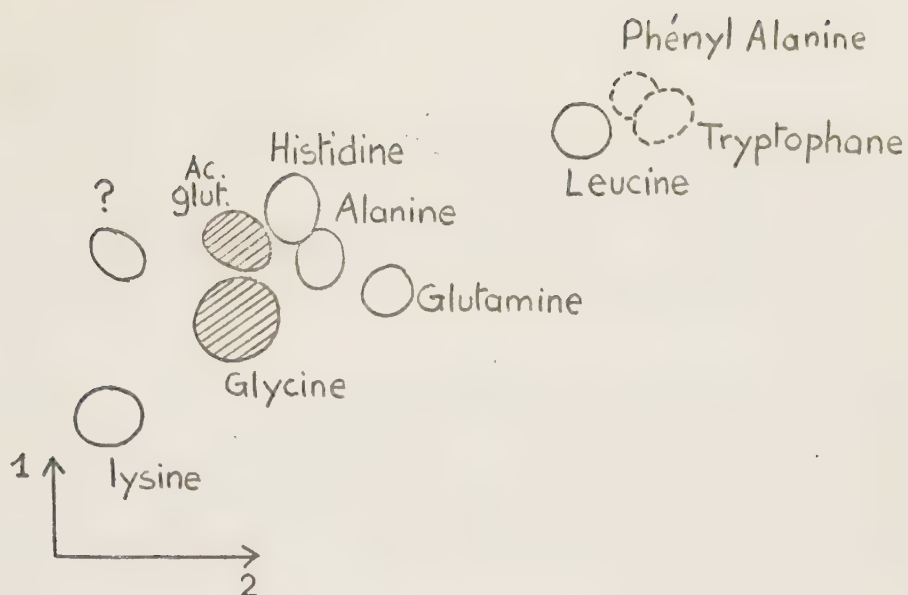
Bêta : 13 %

Gamma : 14 %

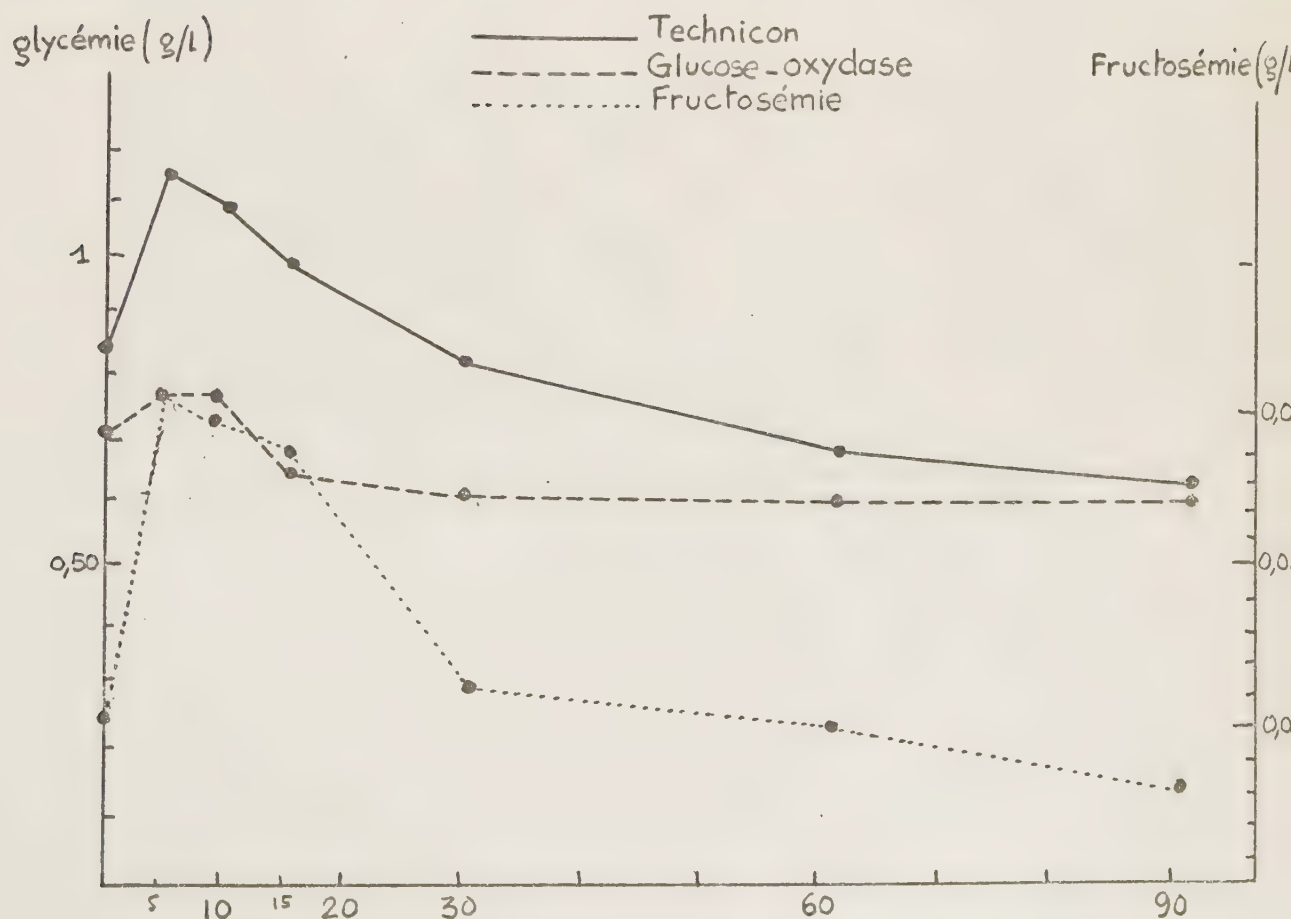
Les protides totaux étant normaux (65 g/l).

Les bêta lipoprotéines étaient à 3,80 g/l.

Une chromographie des acides aminés urinaires a été demandée sur un volume urinaire de 1750 ml contenant 245 mg/l d'acides aminés soit 428 mg/24 heures. (Cf. tableau)



Chromatographie des acides aminés urinaires



Epreuve d'hyperfructosémie provoquée par voie I.V.
(après injection de 0,25 g/k de fructose)

Une épreuve de charge en fructose a enfin et surtout été faite par la voie intra-veineuse en injectant 0,25 g de fructose par kilo de poids corporel. Elle a montré une flèche d'hyperfructosémie franche mais se situant à des chiffres assez bas puisqu'elle n'a atteint que 0,015 g/l alors qu'on pouvait l'attendre à des chiffres dix fois plus élevés. En revanche sa manifestation précoce et sa disparition rapide sont assez typiques de ce qu'on observe habituellement.

L'hypoglycémie a été peu marquée mais est apparue, comme il est classique de le voir, assez rapidement dans la première demi-heure avec un minimum aux alentours de la 30ème minute. L'amplitude de variation glycémique maximale atteint 0,18 g ce qui n'est au fond pas très loin des 0,25 g souvent retrouvés au cours de cette épreuve. En se souvenant que cette variation est toujours beaucoup plus basse en effet, lorsque l'épreuve est pratiquée par la voie intra-veineuse et non par la voie orale.

En conclusion de cette observation on n'est pas étonné que le diagnostic n'ait été soupçonné qu'après 1956, puisque la première observation mondiale remonte à cette date. Le sevrage tardif, le dégoût du nourrisson pour les aliments sucrés, la compréhension de la mère et la mise définitive à un régime sans fructose ont fait que chez Mademoiselle F.B. ne sont jamais apparues les complications hépatiques en particulier qui jalonnent souvent l'histoire des nourrissons moins favorisés par l'empirisme thérapeutique. Le diagnostic ne fut suspecté qu'après l'âge de 20 ans par son médecin traitant dont l'attention fut attirée à l'interrogatoire et par la discipline alimentaire particulière de sa patiente. L'épreuve de charge au fructose vient confirmer le diagnostic, même si ce n'est pas d'une manière éclatante puisque les chiffres sont un peu en dessous des courbes classiques mais on peut supposer qu'une autre épreuve, si elle avait pu être pratiquée, avec des doses supérieures de fructose aurait donné des nombres plus significatifs. (ODIEVRE).

Reste le prélèvement hépatique avec dosage des enzymes qui, pour des raisons pratiques, n'a pu être réalisé jusqu'à présent.

METABOLISME DU FRUCTOSE

A - INTRODUCTION

- I - Origine du Fructose dans l'alimentation
- 2 - Ration quotidienne

B - METABOLISME DU FRUCTOSE

- I - Absorption intestinale du Fructose
- II - Métabolisme au niveau du foie
 - I - Glucogénèse à partir du fructose
 - 2 - Rapport avec le cycle de KREBS
- III - Utilisation extra-hépatique du fructose
 - I - Au niveau du tissu adipeux
 - 2 - Au niveau du muscle
 - 3 - Au niveau du tissu cérébral
 - 4 - Au niveau du rein
- IV - Absence d'élimination fécale
- V - Régulation du métabolisme du fructose

A - INTRODUCTION

I - Origine du fructose dans l'alimentation.

Le fructose est un ose très répandu (10) puisque présent en abondance dans la plupart des fruits, dans nombre de légumes. Le miel est particulièrement riche en fructose puisqu'il en contient 80 pour 100.

Mais c'est la betterave et la canne à sucre qui apportent, par le saccharose qu'on en retire, la plus grande partie du fructose consommé.

Remarquons de suite que le fructose existe encore sous d'autres formes, à l'état combiné :

- Sorbitol (stéréoisomère du fructose, obtenu par réduction)
- Inuline (polymère du fructose)
- Lévulosane
- Stachyose
- Gentianose

2 - Ration quotidienne.

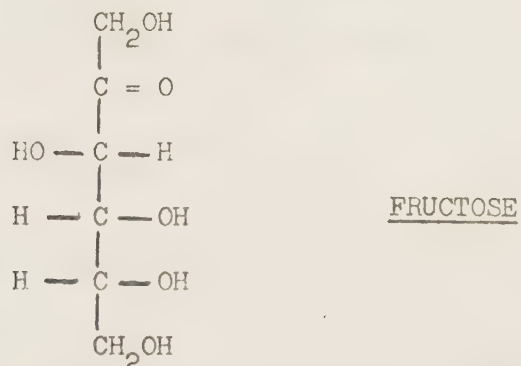
La ration glucidique est importante sous nos climats, dont le "sucre" (saccharose) représente une grande partie.

La ration en fructose est évaluée quotidiennement à 70 à 80 g. Elle représente une part notable de la ration calorique alimentaire : 300 calories soit un dixième ; et le sixième de la ration glucidique.

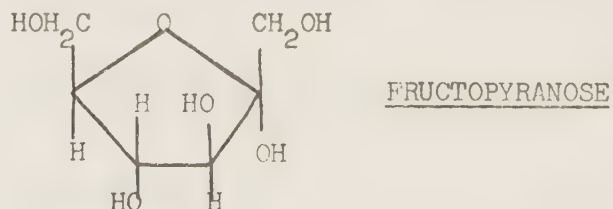
La place du fructose dans l'alimentation normale reste cependant à mieux définir et LESTRADET (73 bis) s'étonne pour sa part de voir additionner les laits industriels de saccharose aux dépens du lactose et plus particulièrement du galactose. Ce sucre indispensable est en effet mieux utilisé par le nouveau-né : besoins pour l'édification du tissu cérébral, pour l'absorption et la fixation du calcium, action bénéfique sur la flore intestinale. En outre le nouveau-né possède un équipement enzymatique permettant l'absorption préférentielle et l'utilisation hépatique du galactose. Alors que le saccharose est pourvoyeur de glucose, moins bien utilisé et de fructose, pour lequel le nouveau-né présente souvent une intolérance passagère. Durant les premiers jours de la vie du nouveau-né normal il est démontré que l'injection de fructose provoque une hypoglycémie et empêche l'hyperglycémie normalement réactionnelle à l'injection de glucagon et d'adrénaline. Certains auteurs rattachent ce fait à une immaturité de l'aldolase hépatique chez le nouveau-né.

B - METABOLISME DU FRUCTOSE

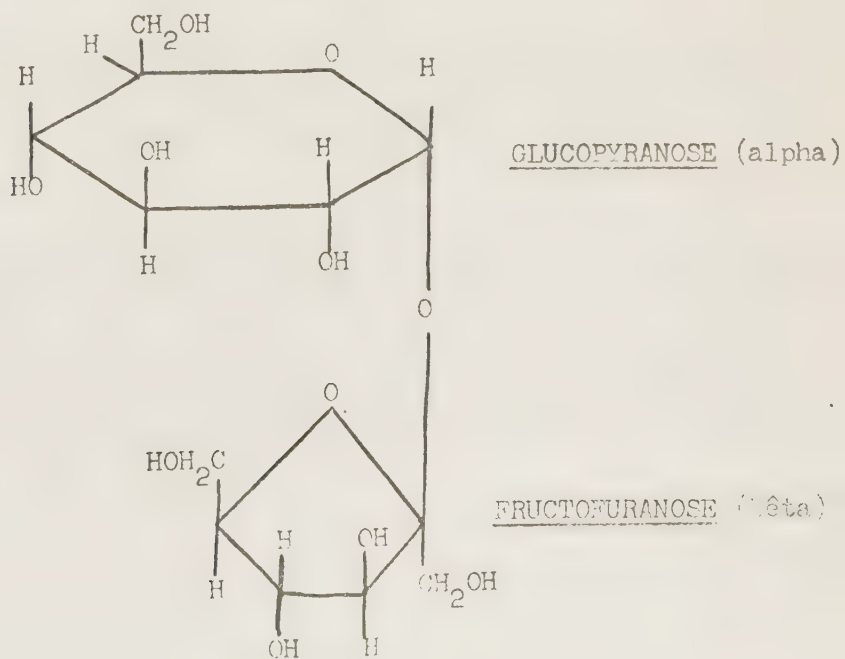
Rappelons pour mémoire que le fructose ou lévulose est le type même des CETOSES. C'est un sucre en C6. Sa formule développée est la suivante :



A l'état naturel il se trouve sous forme pyranique (liaison oxydante $\text{C}_2 - \text{C}_6$)



On le retrouve dans la formule du saccharose sous forme de fructofuranose (liaison $\text{C}_2 - \text{C}_5$)



Par hydrolyse du saccharose on obtient le fructose et le glucose.

Possédant des propriétés réductrices, le fructose se distingue des aldoses par sa résistance à l'action oxydante des halogènes.

La liaison aldéhydrique du glucose et cétonique du fructose fait perdre au saccharose son pouvoir réducteur.

Par réduction du fructose on aboutit au Mannitol et au Sorbitol, qui sont deux poly-alcools.

I - Absorption intestinale du fructose.

La molécule de fructose ingérée ne subit aucune modification avant son absorption intestinale.

Le fructose traverse la barrière intestinale de façon passive, obéissant à un mode de transfert dit facilité. Cette traversée se fait plus lentement que pour le glucose.

Le fructose n'entre pas en compétition avec le glucose pour ce qui est de l'absorption intestinale.

Après avoir franchi la barrière intestinale le fructose chemine dans la circulation du système portal qui la conduit au foie.

II - Métabolisme du fructose au niveau du foie.

Dans le foie le fructose est métabolisé presque en totalité et rapidement. Sa demie-vie est très courte, représentant environ le tiers de celle du glucose. Sa clearance hépatique est trois fois supérieure à celle du glucose (LEVINE, cité par BOUR).

Sa destinée au niveau du foie est double : une partie est utilisée directement et donne de l'énergie, une autre est stockée sous forme de glycogène. Il existe une compétition entre le fructose et le glucose au niveau de la cellule hépatique en ce qui concerne leur taux de transformation.

ZAKIM et Coll. (155) montrent que le foie humain possède une plus grande capacité à dégrader le fructose que le glucose, comme l'indique la plus grande activité des enzymes lytiques du fructose. Les auteurs observent que une coupe de foie humain le fructose marqué au carbone 14 est métabolisé en acides gras, CO_2 et glycérides dans une proportion supérieure au glucose marqué. La Conversion du glucose marqué en acides gras dépend de la concentration du glucose dans le milieu. Ces résultats sont retrouvés chez le rat.

I - Glucogénèse à partir du fructose (tableau I)

D'après le tableau I, tiré de HERS, on voit qu'il existe deux voies de transformation pour le fructose.

- a) Une voie principale, la voie fructokinasique qui passe ensuite ensuite par l'ALDOLASE (phosphofructoaldolase) et qui sera le siège, à ce niveau aldolasique du bloc métabolique en cas de déficit en aldolase dans l'insuffisance héréditaire au fructose.
- b) Une voie accessoire, la voie hexokinasique qui transforme directement le fructose en fructose - 6 - phosphate grâce à une hexokinase d'ailleurs non spécifique.

L'affinité de cette hexokinase est supérieure pour le glucose et un excès de cet aldolase inhibe la formation de fructose-6 - phosphate au profit du glucose - 6 - phosphate.

2 - Rapport avec le cycle de KREBS.

A partir de la phosphoglycéraldéhyde on obtient l'acide pyruvique qui va fournir le cycle de KREBS et être générateur d'énergie.

A partir de la glycéraldéhyde on passe au glycérol favorisant ainsi la synthèse des graisses neutres et des acides gras.

Le taux de synthèse des acides gras dans le foie est en relation directe avec le taux de dégradation des sucres (155). Le fait que la synthèse des acides gras dépende du taux de dégradation des sucres semble résulter du fait que la synthèse hépatique des Acides Gras est limitée par la disponibilité du Substrat.

L'augmentation du potentiel ^{Lipo}énergétique liée au fructose en comparaison du glucose ou liée à de très fortes concentrations de glucose pourrait expliquer, en partie, les effets différentiels des diverses catégories d'hydrates de carbone sur la concentration des triglycérides plasmatiques.

Au risque de digresser quelque peu nous sommes tentés de rappeler la "réhabilitation" des graisses animales et du cholestérol accomplie par des auteurs comme MAC DONALD, ARHENS, ALFIN, SLATER, à la suite des travaux de YUDKIN, au détriment du saccharose.

Un excès d'apport de fructose peut augmenter considérablement la synthèse hépatique des triglycérides et devenir de ce fait un facteur de stéatose artérielle avec ses conséquences coronariennes en particulier.

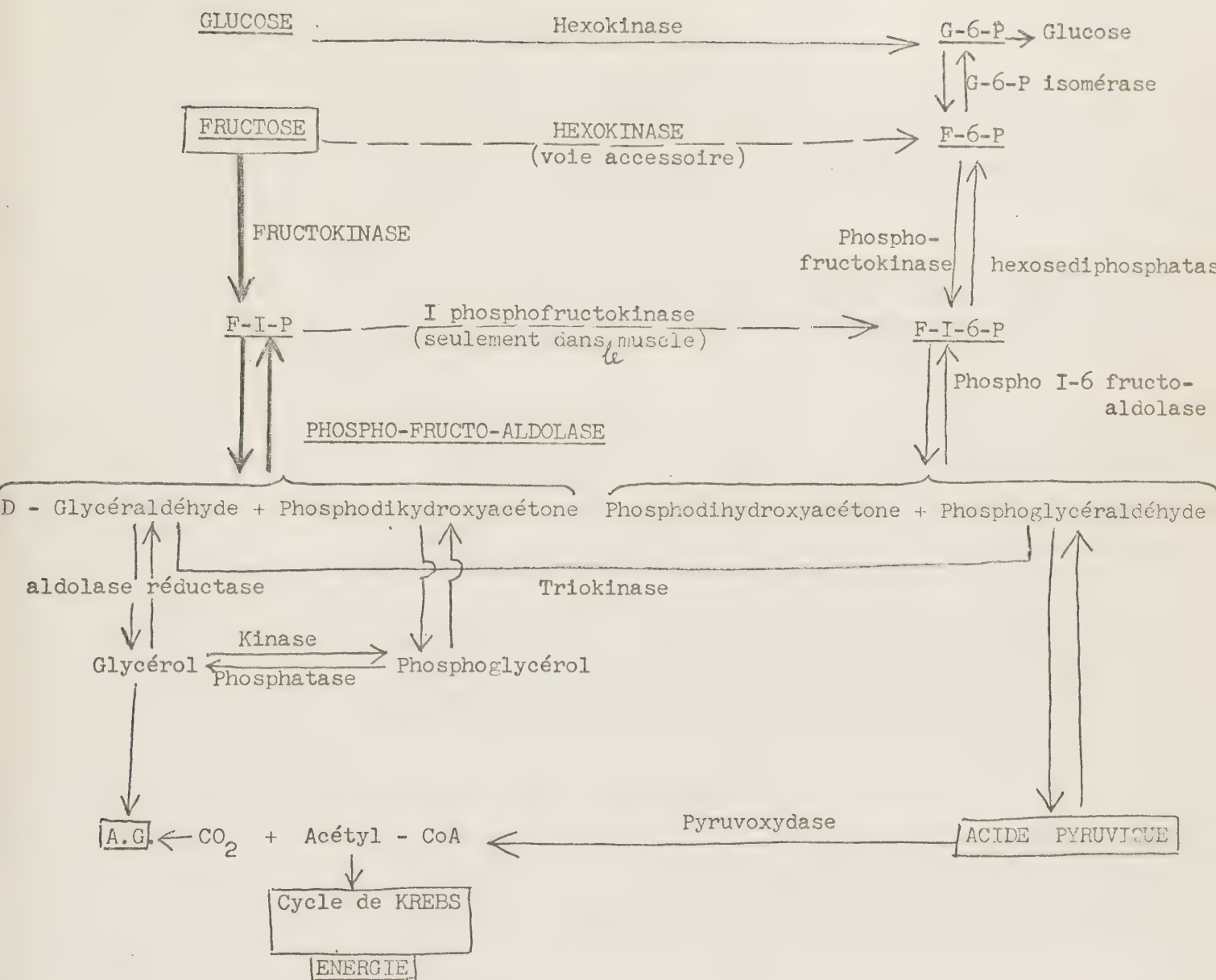


Tableau I

LE METABOLISME DU FRUCTOSE (d'après HERS)

III - Utilisation extra-hépatique du fructose

I - Au niveau du tissu adipeux.

FROECH^S a bien montré l'activité du tissu adipeux dans le métabolisme périphérique du fructose. Autant il y avait compétition entre les métabolismes du fructose et du glucose au niveau du foie autant ici ce phénomène n'existe pas et quelles que soient les concentrations réciproques de ces deux oses ils sont utilisés.

Le fructose est phosphorylé en fructose 6 phosphate et a trois destinées : rejoindre la voie oxydative directe, participer à la glycogénosynthèse ou se diriger vers le cycle de KREBS (LEONARDS).

2 - Au niveau du muscle.

Dans le muscle le fructose - I - phosphate ^{se transforme, sous l'action d'une} phospho-fructokinase~~§~~ et en présence d'A.T.P., en fructose - I - 6 - diphosphate. Cette kinase est différente, on le voit sur le tableau I, de la fructokinase hépatique qui agissait au niveau du fructose pour le transformer en fructose - I - phosphate.

L'activité de cette enzyme musculaire est faible en comparaison de celle de l'hexokinase non spécifique hépatique. Le rapport d'activité de ces deux enzymes étant de 1 à 300. Le muscle n'utilise donc que faiblement le fructose et cette utilisation est compétitive avec celle du glucose.

3 - Au niveau du tissu cérébral.

Le glucose est pratiquement le seul fournisseur d'énergie pour les cellules cérébrales. Le fructose d'ailleurs ne passerait pas la barrière hémoméningée. Les neurones auraient cependant la capacité, en l'absence de glucose, de métaboliser le fructose par voie hexokinase (86).

4 - Au niveau du rein.

Les enzymes qui permettent le métabolisme normal du fructose à partir du fructose I phosphate (en particulier l'aldolase B) sont présents exclusivement au niveau de la corticale. Et ceci indique (65) que l'anomalie métabolique qui sera la cause du dysfonctionnement rénal au cours de l'intolérance héréditaire au fructose ne peut que concerner la corticale et non pas la médullaire.

Il faut noter toutefois que les enzymes du métabolisme du fructose, s'ils sont présents au niveau du rein, ne sont retrouvés qu'à un taux très faible. Le seuil d'élimination rénale du fructose est situé entre 0,01 et 0,02 g pour 1 litre de sang, ce qui laisse prévoir la très faible utilisation du fructose au niveau des cellules rénales chez l'homme normal.

IV - Absence d'élimination fécale.

Remarquons enfin qu'il n'y a pas d'élimination fécale de fructose, cet ose étant entièrement absorbé par l'intestin chez le sujet sain aussi bien ^{que} chez le sujet intolérant au fructose.

V - Régulation du métabolisme du fructose.

La voie fructokinase est indépendante de l'action de l'insuline.

En revanche au niveau du tissu adipeux où le métabolisme se fait par voie hexokinase, on note un accroissement de l'utilisation du fructose sans l'influence de l'insuline.

De même au niveau du muscle la régulation du métabolisme du fructose est soumise à l'insuline.

FORME DE L'ADULTE

Elle est infiniment moins riche que la forme classique de l'enfant. Elle se caractérise surtout par ses caractères négatifs.

A - CLINIQUE

. Les troubles digestifs :

Ils sont au premier plan du tableau clinique tant chez l'adulte que chez l'enfant, comme nous le verrons.

- Les vomissements sont volontiers remplacés par des nausées chez l'adulte et de toute façon n'entraîne jamais de dénutrition sévère, ni de ~~déshydratation~~.
- L'anorexie n'apparaît guère chez l'adulte et le transit intestinal, comme chez l'enfant, est normal.

. Les accès hypoglycémiques :

Ils sont rares chez l'adulte et ils étaient en particulier absents dans notre observation.

- L'adulte ne présente aucun retard staturo-pondéral.
- L'atteinte hépatique fait toujours défaut chez l'adulte et c'est là un point important. Le foie est cliniquement normal.
- Les manifestations rénales sont absentes tant sur le plan clinique que biologique ; chez l'enfant nous verrons que leur expression est essentiellement biologique.
- Plus accessoirement il faut noter l'excellent état dentaire des sujets atteints d'intolérance héréditaire au fructose.

B - BIOLOGIE

- . Pas plus que sur le plan clinique, l'adulte ne présente de manifestations hépatiques.
- . Il en va de même pour les reins qui ne présentent aucune ~~expression~~ ^{altération} des constantes biologiques.

On voit que le bilan clinique et biologique chez l'adulte se résume en peu de choses à côté de la richesse du tableau chez l'enfant.

C - L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Elle n'a pas fait l'objet d'études suffisantes, chez l'adulte, étant donné le nombre très limité des observations. Chez l'enfant en revanche, les lésions ont été assez bien décrites et sont maintenant classiques.

D - L'EVOLUTION

On ne peut parler ici de l'évolution de l'intolérance héréditaire en l'absence de traitement puisque le sujet adulte, même lorsque l'étiquette diagnostique n'a pas été portée, s'est forcément, ~~n'a pas été empirique~~ traité. C'est-à-dire qu'il a suivi un régime privé en mets sucrés.

En revanche lorsque le sujet ne suit pas son régime, peuvent apparaître des troubles digestifs à type de nausées ou même de vomissements.

A - CLINIQUE

I - Les troubles digestifs :

1) Les vomissements :

Ce sont les premiers à attirer le plus souvent l'attention.

Ils sont quasiment constants résumant quelques fois le tableau clinique ce qui fait errer le diagnostic et répéter les examens radiologiques gastro-entérologiques.

Ces vomissements ont pour caractère essentiel d'être déclenchés par l'ingestion de fructose ou d'aliments contenant même une quantité minime de ce sucre ; ils débutent une demi-heure à une heure, voire même deux heures après l'ingestion alors que l'injection intra-veineuse de fructose, lors d'une épreuve de charge, est rarement suivie, elle, de vomissements.

Alimentaires, beaucoup plus rarement sanglants (PERHEENTUPA) ils s'accompagnent souvent de nausées qui peuvent les remplacer, surtout chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte ou lorsque le fructose n'est ingéré qu'en faible quantité.

Ils ne se répètent pas lorsque cesse l'apport de fructose. C'est pourquoi, avertis par ces essais malheureux, la plupart des sujets écartent d'eux-mêmes (ou la mère) les substances incriminées.

Si le diagnostic n'est pas fait ou si le sujet intolérant n'adopte pas de conduite alimentaire ségrégationniste stricte et suivie, leur répétition peut conduire à une dénutrition et parfois aboutir à de graves états de déshydratation.

Pas d'autre thérapeutique que celle d'exclusion du fructose pour faire cesser ces vomissements ; ni l'épaississement des repas, ni les sédatifs, ni l'orthostatisme.

2) L'anorexie :

Elle suit, c'était attendu, la pénible répétition des rejets alimentaires. Elle cède dès que le nourrisson se voit proposer une alimentation adaptée. C'est-à-dire dépourvue de fructose.

3) Le transit intestinal :

Il est normal autant que par ailleurs le sujet est sain. Point de diarrhée et c'est un signe négatif de valeur pour la discussion diagnostique.

II - Les accès hypoglycémiques :

Ils sont habituels ; environ deux tiers des cas. Non spécifiques ils sont le plus souvent à type de malaise, post-prandiaux avec un temps de latence de trente minutes à une heure.

Ils n'apparaissent qu'après ingestion de fructose et cèdent rapidement à une injection intra-veineuse de soluté glucosé hypertonique à ~~300 pour 1000~~. On s'en souviendra lors de l'épreuve de charge en fructose pour prévenir tout accident grave. En l'absence de correction par le soluté glucosé hypertonique, l'accès hypoglycémique va se prolonger d'autant plus longuement et plus sévèrement que le fructose aura été ingéré en plus grande quantité.

Les troubles hypoglycémiques peuvent aller des malaises avec pâleur, sueurs profuses, tachycardie, vertiges, bouffées de chaleur, tremblement, frissons aux grands accidents dramatiques avec collapsus brutal, en passant par des troubles de la vigilance avec obnubilation pouvant ~~conférer~~ ^{confiner} au coma, et des des convulsions.

Plus l'enfant est jeune, plus intenses sont les signes. Il est à noter l'effet modérateur de l'association d'autres sucres au fructose, condition qui est réalisée habituellement par l'alimentation artificielle.

III - Le retard staturo-pondéral :

Il est absent si le diagnostic a été porté très tôt et le fructose supprimé. Lorsqu'il s'est installé, et il est parfois considérable, la suppression du fructose ne permet pas toujours au sujet de combler son retard.

Les troubles de croissance s'installent rapidement, en quelques semaines. La taille est inférieure à la moyenne et, à la limite, peut se constituer un véritable nanisme. Si peu que le régime laisse passer du fructose le nanisme persistera. Le poids est proportionnellement inférieur à la taille (de 10 à 30 pour 100 du poids correspondant à la taille normalement).

L'amyotrophie de l'ensemble du corps contraste souvent avec un faciès arrondi, des joues pleines de nouveau-né, le panicule adipeux étant conservé.

La vitesse de développement statural est très ralentie. La croissance osseuse marque un retard de plusieurs mois par rapport à un sujet sain du même âge.

IV - L'atteinte hépatique :

Elle est richement représentée mais elle n'est pas constante.

I) L'hépatomégalie.

Elle est représentée dans les deux tiers des observations. On ne l'observe que chez le nourrisson recevant un régime fructosé. Elle représente alors le signe principal de l'atteinte hépatique.

L'hépatomégalie est d'autant plus prononcée et fréquente que le sujet est plus jeune et que la quantité de fructose ingérée est plus grande. Elle ne met alors guère de temps à se manifester et est souvent présente dès avant six mois mettant quelques semaines à quelques mois à se constituer. Elle touche toute la glande également.

L'examen clinique découvre un foie de consistance ferme et dure, lisse et régulier à la palpation qui par ailleurs n'est pas douloureuse.

2) La splénomégalie :

C'est déjà un signe moins fréquent puisqu'il fait défaut dans deux tiers des cas. Elle accompagne alors l'hépatomégalie et reste de volume modéré.

3) Autres signes plus rares :

- Une ascite
- Une circulation collatérale
- Des oedèmes périphériques, tous signes venant compléter le tableau d'hypertension portale.
- Et enfin parfois un ictère.

V - Les manifestations rénales :

Chez le nouveau-né elles sont absentes cliniquement et d'expression purement biologique alors que l'adulte y échappe sur les deux plans.

VI - Autres signes :

Plus accessoirement on peut trouver :

1) - Des troubles du comportement et du développement psychique :

Ils sont variables et fonction de l'hypoglycémie. Le développement psychique peut prendre quelque retard mais on ne note pas de retard mental après suppression du fructose. Le quotient intellectuel est normal.

2) - Etat dentaire :

Il est intéressant de remarquer l'excellent état dentaire des sujets intolérants au fructose et soumis au régime. Ces sujets sont exempts de caries en comparaison des sujets de même famille se nourrissant normalement. Ceci semble bien prouver la participation des sucres et en particulier du fructose dans la survenue des caries.

B - BIOLOGIE

I - Manifestations hépatiques :

Le tableau des anomalies biologiques hépatiques est particulièrement riche mais uniquement observé, rappelons-le, chez le nourrisson et seulement lorsqu'il reçoit du fructose.

1) - L'étude de l'épuration de la B.S.P. :

Elle a été particulièrement bien étudiée par DESEBUQUOIS (24 bis) qui a mis en évidence un retard d'élimination de cette substance dans la quasi totalité des cas avec atteinte hépatique clinique ou de sujets présentant d'autres signes biologiques hépatiques. La diminution de l'épuration plasmatique de la B.S.P. est d'autant plus importante que l'ingestion de fructose ou l'administration intraveineuse au cours d'une épreuve de charge est plus récente.

2) - Transaminases sériques :

Elles sont augmentées dans plus de deux tiers des cas de façon modérée.

3) - Bilirubinémie :

Elle est augmentée avec la même fréquence.

4) - Complexe prothrombique :

Rendant compte du syndrome hémorragique qui existe parfois, il est altéré dans un cas sur deux. L'abaissement porte surtout sur le taux de prothrombine et le taux de proconvertine. Plus accessoirement on note la diminution du facteur V (Pro-accélélerine).

5) - Réaction de flocculation :

Elles sont anormalement positives dans un cas sur deux également.

6) - Rapport d'estérification du cholestérol :

Ce rapport est déterminé dans un tiers des cas environ.

7) - Protidémie :

Une hypoprotidémie plus ou moins importante est observée dans un cas sur trois également.

8) - Autres signes biologiques :

Plus rarement on note encore, une élévation des phosphates alcalines et une hypercholestérolémie.

II - Manifestations rénales :

L'atteinte rénale ne s'exprime jamais que biologiquement et là encore uniquement lorsque du fructose est présent dans la ration alimentaire.

1) - La fructosurie :

Elle est toujours présente. Son caractère est d'être proportionnelle à la quantité de fructose ingéré ou administré par voie intraveineuse.

Habituellement retrouvée au taux de 2 g par litre elle peut être beaucoup plus importante atteignant parfois 15 g par litre.

Le seuil d'élimination rénale du fructose est très bas (0,01 à 0,02 g par litre de sang) et la fructosémie ne fait que traduire l'hyperfructosémie.

2) - Protéinurie :

Elle est quasi constante chez le nourrisson recevant du fructose. Elle oscille autour de 1 g par litre et peut monter jusqu'à plusieurs grammes.

Dans une observation personnelle, DESEUQUOIS, grâce à une analyse électrophorétique et immunologique des protéines urinaires constate la nature bêta globulinique quasi exclusive de cette protéinurie dont le type tubulaire est par conséquent vraisemblable.

3) - Acides aminés urinaires :

Leur élimination est augmentée très fréquemment. Elle intéresse tous les acides aminés habituellement éliminés. Elle réclame un certain délai d'apparition après administration orale de fructose (quelques jours à quelques semaines), alors que quelques heures seulement suffisent après administration intra-veineuse de ce sucre.

4) - Autres signes urinaires :

Beaucoup plus rarement, voire exceptionnellement, s'observent :

- Une acidose hyperchlorémique (57) et (90)
- Une leucocyturie isolée
- Une bactériémie isolée.

III - Manifestations hématologiques :

1) - Une anémie hypochrome, parfois normochrome, est assez fréquente chez le nouveau-né.

2) - Une acanthocytose spontanée a été signalée une première fois par KAPLAN (62) et retrouvée dans deux observations par ODIEVRE (107). Dans une première observation le pouvoir acanthocytaire du plasma in vitro est étudié de la manière suivante - TCHERNIA (147 bis, cité par ODIEVRE):

" Les globules rouges du malade atteint d'insuffisance héréditaire au fructose ou d'un témoin adulte, placés dans du plasma du malade recueilli après perfusion de fructose et incubé à 37° C pendant 24 heures sous des concentrations variables de CO₂ (air pur et 50 % de CO₂) montrent, par rapport à ceux incubés dans des plasma normaux et dans le propre plasma du malade avant perfusion du fructose, un pourcentage supérieur d'acanthocytes.

Dans une deuxième observation ODIEVRE rapporte le cas d'un nouveau-né de 12 jours présentant une anémie progressive avec aspect d'acanthocytes des hématies. Le pourcentage d'acanthocytes atteint 89 % et l'aspect d'acanthocytes touche donc vraisemblablement les hématies apportées par les transfusions administrées à ce nouveau-né malade. Après un régime sans fructose on voit ce pourcentage décroître rapidement en quelques jours.

MARIE et FLEURY (87) signalent des faits comparables au cours de certaines hépatites virales sévères.

Une anomalie des lipides plasmatiques pourrait peut-être apporter une explication à ce phénomène d'acantholyse dont le mécanisme de production nous échappe encore.

3) - A noter encore :

- Une baisse du taux d'hémoglobine
- Une hyposidérémie parfois très profonde
- Une leucocytose, souvent notée après épreuve de charge en fructose (25 à 27.000 par ml)
- Plus rarement une thrombopénie assez marquée.

C - ANATOMIE PATHOLOGIE

I - DESCRIPTION DES LESIONS

Les lésions hépatiques sont toujours présentes chez le nourrisson après une évolution prolongée de la maladie.

1 - Microscopie optique.

De nombreuses observations font état des résultats anatomopathologiques hépatiques obtenus à partir de fonctions biopsies quelques fois difficiles à faire accepter, biopsies chirurgicales ou prélèvements obtenus à partir de vérifications nécropsiques.

a) - La stéatose :

Elle représente l'élément dominant et le plus fréquent du tableau microscopique. RIEU (II9) dans huit observations la retrouve six fois. Après suppression du fructose elle disparaît le plus souvent en quelques semaines ou mois.

Elle est toujours présente dans les coupes où la fibrose est minime (II9).

b) - La fibrose :

Elle vient quelques fois bouleverser la structure mésenchymateuse du foie mais elle reste plus volontiers modérée et encore elle est moins fréquemment retrouvée que la stéatose. La fibrose, qui n'est jamais inflammatoire peut se présenter sous deux types :

1^o) Une fibrose intralobulaire :

"Plus ou moins diffuse, par épaississement du conjonctif intralobulaire. Mais cette fibrose si elle s'accompagne d'une discrète fibrose portale ne semble pas être à point de départ portal".

2^o) Une fibrose portale :

"Elle est d'importance variable suivant les cas. L'épaississement du tissu conjonctif des espaces portes peut réaliser une fibrose annulaire dans la mesure où les espaces se rejoignent" (II9).

c) - Disposition pseudo acineuse des hépatocytes :

Elle réalise les classiques images en rosette ; elle est plus rarement observée. Ce trait se retrouve dans la galactosémie.

d) - Modifications de l'appareil biliaire :

Il peut en effet être le siège de néo-canalicules biliaires mais assez rarement là encore.

e) - Dépôts pigmentaires :

Des dépôts pigmentaires bruns- ou plus clairs viennent souvent se déposer au milieu des formations pseudo acineuses, dans certains hépatocytes et dans les cellules de KUPFFER. Ces dépôts pigmentaires par leur affinité tinctoriales évoquent des pigments biliaires.

f) - Microscopie électronique.

L'étude en microscopie électronique a été pratiquée par PHILIPS et Coll. (II2) sur des biopsies de foie d'un sujet intolérant au fructose, avant et 2 heures après ingestion de 50 g de fructose.

L'importance des altérations de la structure fine coïncide avec des manifestations clinique sévères.

Des formations membraneuses en disposition concentrique et irrégulière occupent les zones de glycogène dans la majorité des hépatocytes. Elles sont associées à une raréfaction prononcée du hyaloplasme. Beaucoup de ces formations membraneuses ressemblent à des lysosomes ; ce qui permet de conclure que les lésions sont une manifestation de dégénérescence foetale du cytoplasme et la conséquence de la toxicité du fructose chez ces malades. La formation de ces lésions provient de l'accumulation du fructose - I - phosphate dans l'hépatocyte.

II - EVOLUTION DES LESIONS HISTOLOGIQUES SOUS TRAITEMENT

RIEU (II9) a suivi l'évolution histologique des lésions hépatiques dans huit observations. Il ne constate de restitution "ad integrum" chez aucun des huit nourrissons, même après un temps assez prolongé de régime sans fructose. Pour 6 cas le recul dépassait un an et même trois ans pour deux cas.

1 - La stéatose :

Elle est toujours présente chez ces six sujets et peut même augmenter dans certains cas. Mais cette évolution de la stéatose et son augmentation occasionnelle sous régime sans fructose n'est pas forcément imputable à un potentiel évolutif particulier.

En effet on doit tenir compte que le régime laisse passer de petites quantités de fructose et qu'en outre la ration effective, RIEU l'a constaté, de Ces enfants traités est déséquilibrée quant au rapport lipides sur glucides, la ration lipidique devenant souvent trop importante au détriment des glucides. Ce dernier fait, s'il est prolongé, peut très bien induire une stéatose hépatique expérimentale.

2 - La fibrose portale (appréciée chez quatre sujets) :

Elle n'était plus visible après quinze à vingt mois de régime pour les deux cas où elle était modérée au départ. Dans deux autres observations plus sévères au départ, la fibrose persistait, en particulier après trois ans dans un cas, sans s'être beaucoup modifiée d'ailleurs.

³
~~12~~ - Quant à la fibrose nodulaire :

Elle est observée dans deux observations, elle a disparu rapidement sous régime.

On voit donc que la fibrose portale semble bien suivre une évolution indépendante de la fibrose intra-lobulaire.

D- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I - FRUCTOSEMIE BENIGNE ESSENTIELLE

Devant une méliturie et plus particulièrement une fructosurie on pourrait théoriquement être amené à discuter entre ~~intolérance~~^{intolérance} héréditaire au fructose et fructosémie bénigne essentielle. En fait le diagnostic différentiel est aisé puisque la fructosémie bénigne essentielle est une affection éminemment bénigne, sans aucune manifestation clinique en dehors de la fructosurie et que l'épreuve de charge en fructose, si elle était pratiquée, montrerait une réaction hypoglycémique très modérée voire absente. L'hyper fructosémie en revanche est particulièrement importante et notablement plus que dans l'intolérance héréditaire au fructose. Enfin l'hypophosphorémie qui était le lot de l'insuffisance au fructose est absente ici.

Quant à la nature du déficit de l'activité enzymatique elle est différente ~~uniquement~~ touchant la fructokinase, enzyme qui est normale dans l'intolérance héréditaire au fructose.

II - GALACTOSEMIE

Ici le diagnostic différentiel peut se poser plus fréquemment car de nombreuses similitudes existent entre les deux affections. Cependant des caractères assez spécifiques permettent une différenciation assez aisée.

I) - Les points communs :

a) Cliniques :

Malgré la différence de fréquence avec laquelle ^{ils} surviennent, les vomissements sont à citer ici; quasiment constants dans l'intolérance héréditaire au fructose, ils sont tout de même assez fréquents dans la galactosémie.

Le retard staturo-pondéral est également fréquent ici et là.

L'hépatomégalie dito.

b) Biologiques :

L'insuffisance hépato-cellulaire présente une égale fréquence dans les deux affections ; les signes inflammatoires sont également modérés dans les deux maladies.

c) Anatomiques :

La stéatose et la fibrose sont fréquentes dans les deux cas. La disposition pseudo-acineuse des hépatocytes est assez fréquente ici et là. La cirrhose peut être présente dans les deux affections quoique plus fréquente dans la galactosémie.

2) - Les caractères particuliers :

a) Cliniques :

La galactosémie peut laisser un retard psychomoteur plus fréquemment que dans l'insuffisance héréditaire au fructose où il est rarissime.

La splénomégalie est rare dans l'I.H.F. et assez fréquente dans la galactosémie.

L'ascite et la circulation collatérale, autres signes de la cirrhose habituelle sont le lot fréquent de la galactosémie.

L'ictère est un caractère essentiel de la galactosémie alors qu'il est rare dans l'insuffisance au fructose ; l'ictère apparaît vers le 4ème jour, il se développe et augmente progressivement, ne s'accompagnant habituellement d'aucun signe d'hémolyse.

b) Biologiques :

La rétenction biliaire qui était rarement présente dans l'I.H.F. l'est fréquemment dans l'intolérance au galactose.

c) Anatomo-pathologiques :

La restitution intégrale de l'anatomie du foie est quasi constante et totale dans l'insuffisance héréditaire au fructose alors qu'elle n'est parfois que partielle dans la galactosémie.

d) Autres caractères différentiels :

Il faut citer encore la plus grande fréquence de la galactosémie chez le sujet de sex masculin alors que l'I.H.F. touche également les deux sexes.

La présence assez typique d'une cataracte dans la galactosémie alors qu'ailleurs l'oeil est tout à fait normal.

Cette cataracte apparaît généralement dans la première année de la vie, moins volontiers plus précoce dans les premières semaines. Les lésions sont d'un type variable, zonulaires ou lamellaires dans la majorité des cas, mais parfois nucléaires avec atteinte du centre du cristallin. Cette cataracte nucléaire entraîne une cécité complète et elle est justiciable d'une intervention chirurgicale.

Différence fondamentale: le déficit de l'activité enzymatique porte sur la galacto-I- phospho-uridyl transférase ici et sur la I phosphofructaldolase là.

Le diagnostic entre I.H.F. et galactosémie on le voit n'est pas toujours évident au moins cliniquement et deux signes surtout sont à mettre en exergue : le retard mental et la cataracte de la galactosémie.

Enfin certains auteurs ont remarqué la particulière sensibilité des sujets atteints de galactosémie, vis à vis des infections, alors que cette notion n'est jamais rapportée par les auteurs qui ont étudiés l'intolérance héréditaire au fructose.

I- EVOLUTION DE L'I.H.F. MECONNUE ET NON TRAITEE

Cette évolution se dessine très tôt car si le nourrisson a passé le cap des accidents gravissimes, l'intolérance au moins aux mets sucrés (sinon au fructose) est reconnue et le sujet est mis au régime approprié.

Dans ces cas les vomissements répétés et abondants entraînent l'anorexie et l'évolution se fait vers un tableau de dénutrition et de déshydratation gravissime.

Des troubles hépatiques sévères ne tardent pas à apparaître au bout de un à deux mois : hépatomégalie avec parfois oedèmes, ascite, ictère, syndrome hémorragique.

Sur le plan biologique l'atteinte hépatique est sévère et les altérations rénales montrent une protéinurie et une hyperaminoacidurie.

Finalement la mort peut survenir au cours d'un accès d'hypoglycémie ou au décours d'une déshydratation sévère avec collapsus.

II- EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Que le diagnostic soit posé, le régime d'exclusion installé et les signes entrent dans l'ordre dans l'immense majorité des cas. Analysons l'évolution des différents signes cliniques :

1- Les troubles digestifs :

1) - Les vomissements :

Nous avons vu qu'ils étaient essentiellement déclenchés par l'ingestion de fructose. Ils sont donc absents dès que le régime sans fructose est institué.

D'autre part les auteurs ont signalé que l'adulte pouvait parfois ingérer de petites quantités de fructose sans incidents digestifs (71). Il^{en} va de même des nausées.

2) - L'anorexie cède rapidement sous traitement.

2- Les manifestations hypoglycémiques :

On a vu qu'elles étaient liées à l'ingestion de fructose. Elles disparaissent et ne se répètent pas en dehors de l'ingestion du sucre incriminé.

3 - Le retard staturo-pondéral :

Celui-ci est en revanche souvent assez long à être rattrapé. Il faut compter de plusieurs mois jusqu'à deux années pour voir se normaliser le poids et la taille du sujet intolérant au fructose. Et même passé ce délai le déficit peut persister de façon discrète (40,110).

4 - L'atteinte hépatique :

L'hépatomégalie régresse également de façon particulièrement lente. Il faudra un à deux ans et parfois davantage pour que la glande reprenne son volume normal. Le foie peut cependant ne pas regagner des dimensions tout-à-fait normales (71).

Les oedèmes, l'ictère, lorsqu'ils étaient présents régressent en quelques jours si on supprime le fructose de l'alimentation.

EXAMENS COMPLEMENTAIRESA - EPREUVE DE CHARGE EN FRUCTOSE

Cette épreuve représente avec l'étude de l'activité aldolase du tissu hépatique un des deux moyens d'obtenir un diagnostic formel d'intolérance au fructose.

Une période de huit à dix jours sous régime sans fructose doit, si possible, précéder cette épreuve.

Elle consiste à faire absorber ou à injecter par voie intra-veineuse une quantité donnée de fructose et de dresser des courbes de fructosémie et de glycémie en fonction du temps.

En cas d'intolérance héréditaire au fructose une forte hypoglycémie avec malaises importants peuvent se produire, ce qui fera pratiquer cette épreuve avec précaution. On devra se tenir prêt à pouvoir injecter un soluté de sérum glucosé hypertonique.

I - Technique par voie orale.

La voie orale se pratique avec une dose de 1 g de fructose par kilogramme de poids corporel chez l'enfant jusqu'à l'âge de 4 ans, et par 30 g par mètre carré de surface corporelle chez le grand enfant et chez l'adulte. Doses que l'on pourra diminuer de moitié si l'épreuve a été précédée par une période de régime sans fructose.

II - Technique par voie intra-veineuse.

On préfère souvent cette voie actuellement car mieux tolérée sur le plan clinique, bien que peut-être un peu moins nette quant aux résultats.

La dose de fructose administrée sera comprise entre 0,20 g et 0,30 g par kilogramme de poids corporel.

ODIEVRE (107) pour parer à certains pièges, préconise d'installer une heure avant l'épreuve proprement dite, une perfusion de sérum salé isotonique à débit très lent pour éviter d'enregistrer les variations de la glucosémie induites par le stress. Cette perfusion permettra en outre, l'injection instantanée de soluté glucosé hypertonique en cas de malaise hypoglycémique. C'est dans la tubulure de cette perfusion qu'une heure après donc sera injecté le fructose.

On fait alors des prélèvements pendant 2 heures à raison d'une toutes les dix minutes pendant la première heure puis deux autres dans l'heure suivante (à la 90^{ème} et à la 120^{ème} minute).

Dans ces échantillons on dose la glycémie par la méthode de la glucose-oxydase qui dose spécifiquement la glucose, et la fructosémie par une méthode spécifique.

III - Résultats.

I) - Chez le sujet sain :

L'épreuve de charge en fructose n'entraîne qu'une légère augmentation de la glycémie totale, la fructosémie restant à un taux pratiquement nul.

2) - Chez le sujet atteint d'intolérance héréditaire au fructose :

La charge en fructose entraîne :

- une hypoglycémie,
- une augmentation anormale de la fructosémie,

et en outre :

- une hyperlactacidémie,
- une hypophosphaturie,
- une élévation des N.E.F.A.,
- une élévation de l'acide urique,

tandis que s'abaissent :

- l'activité insulínique plasmatique,
- et le taux d'A.T.P. sanguin.

Les valeurs de ces modifications sont différentes selon qu'il s'agit de la voie orale ou veineuse.

a) Par voie orale :

L'hypoglycémie est franche ; le taux minimal est en général observé entre la 70^{ème} et la 90^{ème} minute. Il peut descendre jusqu'à 0,15 g par litre. La glycémie remonte ensuite progressivement à sa valeur normale qu'il atteint seulement au bout de deux heures et demie à 3 heures.

L'hyperfructosémie est marquée par cette voie, pouvant s'élever à 0,50 à 0,60 g par litre vers la 60^{ème} minute. Elle baisse ensuite et la fructosémie a pratiquement disparu vers la 2^{ème} heure.

b) Par voie intra-veineuse :

L'hypoglycémie est moins franche que par la voie orale. L'amplitude de variation glycémique maximale n'atteint que la moitié du chiffre obtenu par ingestion du fructose (0,25 g au lieu de 0,45 g par litre.) Mais elle apparaît plus rapidement, aux environs de la première demie-heure, avec une minima vers la 45ème minute. Elle remonte à son chiffre de départ en moins de deux heures.

L'Hyperfructosémie est moins marquée que par la première voie mais elle se manifeste plus rapidement et atteint généralement son maximum (0,30 g par litre) dans les 10 à 15 premières minutes. Elle disparaît plus vite, avant la première heure.

3) - Lorsque la réponse hypoglycémique n'est pas nette :

Comme c'est le cas dans notre observation, alors que le diagnostic clinique est hautement probable (ODIEVRE (107) préconise de répéter l'épreuve avec une dose plus élevée de fructose (figure I).

Cet auteur cite 3 cas de cette difficulté première à faire parler la courbe de l'épreuve de charge en fructose. Il remarque encore que la glucosémie de ces cas présente une sensibilité au fructose accrue lorsque l'épreuve est pratiquée après un régime prolongé sans fructose.

B - LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE

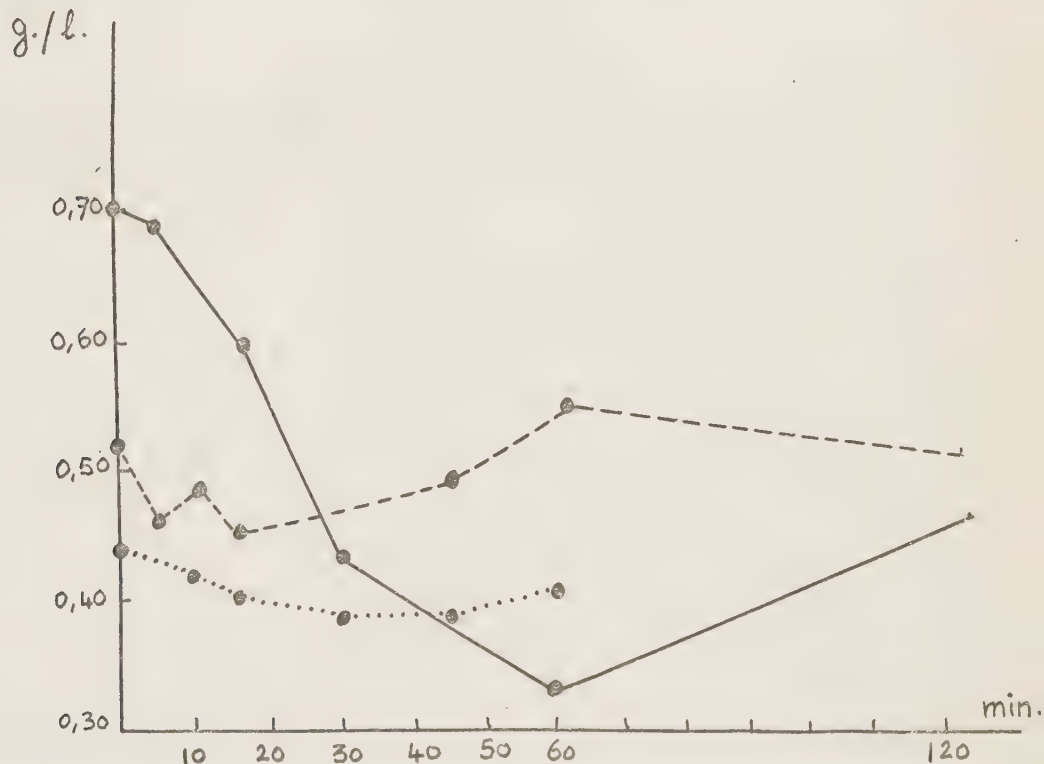
Plus encore que l'épreuve de charge en fructose qui pose parfois quelques difficultés et donnent parfois des résultats faussement négatifs si l'on n'y prend garde, la ponction biopsie du foie permet d'affirmer formellement le diagnostic en mettant en évidence la diminution ou l'absence d'activité de la I - phospho-fructo-aldolase.

Cette ponction biopsie ne sera pratiquée qu'après normalisation du complexe prothrombique après quelques semaines de régime sans fructose.

HERS (51 à 56) a particulièrement bien étudié l'état enzymatique du foie dans cette affection ; non seulement la I - phospho-fructo-aldolase mais également l'activité de la I - 6 Phospho-fructo-aldolase.

Chez l'intolérant au fructose l'activité de la I - phospho-fructo-aldolase (aldolase B) représente environ 2 à 5 pour cent seulement de la valeur normale alors que la I - 6 phospho-fructo-aldolase représente 20 pour cent de son activité à l'état normal.

- 0,20 g par kilo de fructose, 2 jours après institution d'un régime sans fructose.
- 0,50 g par kilo de fructose, 9 jours après institution d'un régime sans fructose.
- 1 g par kilo de fructose, 12 jours après institution d'un régime sans fructose.



Variations de la glycosémie (dosée par la méthode de la glucose oxydase) après injection I.V. de doses progressivement croissantes de fructose au temps 0.
(d'après ODIEVRE 107).

figure I

Les rapports des activités $F - I - 6 P / F - I - P$ a été étudié également. Chez le sujet normal il avoisine l'unité alors que chez l'intolérant au fructose il atteint 5 à 6 et parfois plus.

HERS a encore trouvé (56) chez plusieurs malades une augmentation de la glucose - 6 - phosphatase. On sait que l'insuline diminue la synthèse de glucose - 6 - phosphatase. L'hypo-insulinémie qui suit l'hypoglycémie chez l'intolérant au fructose va donc diminuer l'action répressive de l'insuline sur l'enzyme.

- C - SIGNALONS ENFIN AVEC SACREZ (I30) le déficit de l'activité aldolasique dans la muqueuse intestinale et la diminution de l'activité de la phosphorylase dans le tissu musculaire : 33 unités au lieu de 50 à 120.

LE PROBLEME ENZYMATIQUE

LE DEFICIT DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE

Il est établi depuis FROESCH (41) et surtout HERS (54) que l'insuffisance héréditaire au fructose a pour cause un déficit de l'aldolase hépatique.

La chromatographie hépatique et les études immunologiques ont mis en évidence trois types d'aldolases :

- l'aldolase A de type musculaire,
- l'aldolase B de type hépatique,
- l'aldolase C de type cérébral.

L'aldolase A :

Elle est caractérisée par un rapport d'activité F-I-6 P / F-I-P supérieur à 50 (86).

L'aldolase B :

C'est l'aldolase de type hépatique chez l'adulte normal. Elle présente une égale activité sur le F-I-P et le F-I-6 P. Ce qui donne un rapport d'activité de F I-6 P / F-I-P voisin de l'unité.

EGGERMONT a montré dans le foie des prématurés une activité supérieure pour le F I-6 P alors que dans d'autres tissus, comme le globule rouge et la rate par exemple, un rapport intermédiaire est retrouvé. Ces faits suggèrent l'existence d'un mélange de ces deux enzymes.

Nous avons vu que l'aldolase hépatique portait son action à deux niveaux du métabolisme du fructose ; au stade de la transformation du F-I-P en phosphoglycéraldéhyde et phosphodihydroxyacétone. Ces faits obligent à se demander s'il y a unicité ou dualité de l'enzyme au niveau du foie.

Pour FROESCH (43) qui admet l'existence de deux aldolases différentes, la diminution modérée de l'activité I-6 diphospho-fructoaldolasique relève du déficit I phophofructoaldolase qui agit de façon appréciable sur le F I-6 P.

HERS en 1961 montre que l'activité I phosphofructaldolasique du foie ne représente que 2 à 4 % de la normale chez le sujet intolérant au fructose alors que l'activité I-6 diphosphofructaldolasique atteint 10 à 20 % de la normale. Il voit dans cette inégalité d'activité soit une mutation ayant transformé l'enzyme B de type hépatique en enzyme A de type musculaire, soit une persistance anormale d'une aldolase de type foetal.

SCHAPIRA et DREYFUS étudiant les propriétés des aldolases musculaire et hépatique chez le sujet sain et chez le sujet intolérant au fructose par la double méthode d'inhibition par l'adénos^{ine} triphosphate et par l'antisérum anti-aldolase de muscle, ont apporté une importante contribution à la compréhension du déficit enzymatique. Leurs travaux (135) les avaient d'abord amené à discuter deux mécanismes pathogéniques :

- soit la persistance d'une aldolase embryonnaire avec absence pathologique de l'aldolase B hépatique,
- soit une mutation portant spécifiquement sur l'aldolase B. L'aldolase A de type musculaire présente normalement, bien qu'en très faible quantité dans le foie, étant laissée intacte, prenant alors la première place et représentant 80 % de l'activité aldolasique du foie (au lieu des 8 à 15 % à l'état normal).

Des études immunologiques et cinétiques plus récentes (136) ont permis à ces auteurs de prouver la persistance de la synthèse d'une aldolase immunologiquement identique à l'aldolase B du foie normal mais modifiée dans sa structure et par conséquent inactive. Ce qui amène les auteurs à conclure à une mutation portant sur le gène de structure de l'aldolase B et non sur un gène de régulation.

Pour l'étude immunologique les auteurs ont fait intervenir un antisérum anti-aldolase B obtenu par injection au poulet d'aldolase de foie de lapin pure préparée selon la méthode de POGELL. L'étude cinétique a porté sur le F-I-P puisque l'action exercée sur ce substrat n'est pratiquement due qu'à l'aldolase B et a consisté à calculer la constance de MICHAELIS (Km), l'activité étant mesurée par la méthode colorimétrique de SIBLEY et LEHMINGER modifiée. Du pourcentage d'activité obtenu avec l'aldolase B soumise à l'anti-sérum anti-B, plus ou moins épuisé par les différents extraits de tissus, les auteurs déduisent la consommation par le muscle ; consommation de la totalité par le foie normal ; notable par le foie d'embryon et très important par les deux foies intolérants au fructose étudiés.

Cette consommation d'anticorps contraste avec la très faible activité aldolasique du foie intolérant au fructose vis à vis du F-I-P (30 à 40 fois inférieure à celle du foie normal et encore très inférieure à celle du foie foetal).

La constante de MICHAELIS est trouvée comprise entre 1,5 . IO - 2 M et 1,8 . IO - 2 M chez quatre enfants intolérants au fructose alors que la Km de l'aldolase du foie humain adulte normal vis à vis du F-I-P était comprise entre 2,5 . IO - 3 M et 3,5 . IO - 3 M ce qui permet de conclure que l'affinité de cette aldolase modifiée pour le F-I-P ne représente que 20 % de celle de l'aldolase B normale.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPOGLYCEMIE

Plusieurs auteurs se sont attachés à trouver une explication physiopathologique à l'hypoglycémie. La question reste actuellement sans solution certaine mais de nombreuses hypothèses ont été proposées. Nous n'entreprendrons pas l'exposé de ces différentes hypothèses mais soulignerons avec DESEUQUOIS et AL., que "différents arguments plaident contre une hypersécrétion d'insuline et plutôt en faveur d'un arrêt de la production de glucose par le foie".

TRAITEMENT

A défaut de traitement étiologique substitutif spécifique, le traitement de l'intolérance héréditaire au fructose consiste uniquement à soustraire du régime tout apport de fructose, que ce fructose soit sous forme libre ou sous forme combinée : saccharose, sorbitol, insuline, etc...

Sous la réserve que ce régime d'exclusion soit suivi indéfiniment et scrupuleusement, le pronostic est excellent et le sujet tenu à l'écart de tout désordre clinique autant que métabolique.

Répetons que ce traitement doit être cependant institué dès la naissance car il est des formes graves d'emblée qui peuvent conduire rapidement vers la mort si le fructose n'est pas retiré de l'alimentation dès les premiers jours de la vie.

Le caractère strict et indéfini du régime n'est pas sans posé de graves problèmes d'ordre social car le nombre important d'aliments à exclure rend pratiquement inévitable des erreurs. Heureusement certains sujets (c'est le cas de notre observation) paraissent présenter une sorte de réflexe salulaire de dégoût pour les mets sucrés qui les tient à l'abri d'accidents digestifs ou hypoglycémiques désagréables.

Malgré les interdictions nombreuses, il reste encore une carte alimentaire assez large pour assurer au sujet une ration calorique suffisante et équilibrée pour lui permettre sa croissance. En effet tous les produits d'origine animale sont autorisés, de même que certains laits, tous les fromages, le pain, de nombreux farineux, toutes les matières grasses, certains légumes de base ~~(comme)~~ les pommes de terre. Bien entendu le sucre, le miel et tous les produits contenant du sucre sont à écarter et en particulier tous les fruits sans exception.

On conçoit donc que ce régime soit carencé en vitamine C et il faudra en apporter quotidiennement de 50 à 100 mg sous forme préparée sans adjonction de sucre bien entendu.

On se méfiera enfin de certains médicaments contenant du sorbitol ou édulcorés et pouvant contenir plus ou moins de fructose (sirops, granulés, comprimés dragéifiés).

Voir le tableau "Régime sans fructose" d'après ROYER, indiquant les aliments autorisés et ceux interdits.

ALIMENTS par catégories	AUTORISES	INTERDITS
Produits d'origine animale	Viandes Poissons Oeufs	Aliments lyophilisés, Léo Mellin, Gallia, Fali, Nestlé
Farineux	Toutes les farines naturelles (blé, seigle, maïs, orge, avoine) et les produits préparés avec ces farines, sans addition de saccharose. Pain, pâtes, semoule, tapioca, grain et farine. Farine "Sinlac" (Nestlé) et "5 céréales" (Guigoz)	Toutes les farines industrielles sucrées, les pains et biscuits sucrés. La pâtisserie Le pain d'épices
Matières grasses	TOUTES (beurre, huile, saindoux, margarine, graisses végétales)	
Fruits	AUCUN	TOUS, y compris les fruits secs (figues, pruneaux, dattes, raisins, abricots) et les fruits oléagineux (olives, noix, noisettes, amandes, cacaouettes)
Légumes	(Contiennent des traces de fructose) Marrons, châtaignes, pommes de terre, haricots secs, lentilles, pois, pois chiches, soja, épinards	Carottes, endives, salsifis, betteraves, navets, artichauts, asperges, tomates
Produits sucrés	Glucose, maltose, lactose. Dextrine maltose "sucaryl" et "saccharine" Tous les entremets et gâteaux préparés avec ces sucres ou ces substances édulcorantes exclusivement	Le sucre ordinaire (saccharose) de betterave, de canne, d'érable. Le miel et tous les produits contenant du sucre : bonbons, chocolats, confitures, pâtisseries, glaces, médicaments (sirop, granulés, dragées)
Condiments	Sel, poivre, vinaigre, moutarde, muscade, etc...	Condiments sucrés (sauces anglaises)
Boissons	Eau, café, thé, infusions diverses sans saccharose, cacao pur sans sucre	Bière, cidre, poire, sodas, coca-cola, jus de fruits, sirops

L'insuffisance héréditaire au fructose est de connaissance relativement récente et il nous a semblé bon d'en rappeler l'Historique. CHAMBERS et PRATT rapportèrent la première observation en 1956 et en 1961 JEUNE et Collaborateurs publient la première observation française.

Les travaux et les observations se sont multipliés (80 environ actuellement) à un rythme qui a permis de donner un profil maintenant classique à ce trouble enzymatique. Néanmoins, la plupart des cas publiés se rapportent à l'enfant alors que les observations chez l'adulte sont rares. Il nous est donc paru intéressant de présenter ici un cas d'insuffisance héréditaire au fructose de l'adulte recueilli à Versailles dans le service du Docteur BARRE.

La comparaison de ce trouble métabolique entre l'adulte et l'enfant fait apparaître la richesse du tableau chez l'enfant avec ses troubles digestifs parfois sévères à type de vomissements, de nausées et d'anorexie, avec ses accidents hypoglycémiques, ses manifestations hépatiques (hépatomégalie, splénomégalie, plus rarement ascite, ictère, oedèmes périphériques), avec ses troubles de la croissance mais toutefois sans jamais de retard mental ; tandis que sur le plan biologique coexistant : des manifestations hépatiques avec modifications de nombreux tests biologiques, des manifestations rénales et enfin des manifestations hématologiques.

Chez l'adulte, en revanche, le tableau est moins complet et en particulier n'apparaissent pas les atteintes hépatiques et rénales tant sur le plan clinique que biologique.

Le diagnostic différentiel a ouvert les chapitres de la fructosurie bénigne essentielle, dont la connaissance est déjà ancienne et de la galactosémie.

Nous avons rappelé le protocole, maintenant bien codifié, de l'épreuve de charge au fructose, pièce capitale du diagnostic, et l'intérêt du prélèvement hépatique pour les dosages enzymatiques et en particulier l'étude de l'activité aldolasique B hépatique.

Le problème enzymatique abordé par HERS et enrichi par des travaux récents n'est cependant pas encore tout-à-fait résolu.

L'insuffisance héréditaire au fructose reste grave en soi, puisque des cas mortels ont été rapportés, mais bénigne dès qu'on en a fait le diagnostic, car facile à traiter. Le traitement reste à l'heure actuelle purement alliatif mais il permet au sujet, suivant à vie le régime d'exclusion en fructose, de mener une vie tout-à-fait normale sans aucune séquelle. C'est bien ce qui apparaît en particulier dans l'observation que nous rapportons.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADELMAN R.-C., MORRIS H.-P. et WEINHOUSE. :
Fructokinase, triokinase and aldolases in liver tumors of rat.
Cancer Res., 1967, 27, 2408.
- 2 - BARRY R.-G.-G., St. COLUM et MAGNER J.-W. :
Hereditary fructose intolerance in parent and child.
J. Irish Med. Ass., 1968, 61/375, 308-310.
- 3 - BAYLON H. , SCHAPIRA F., WEGMANN R., DREYFUS J.-C., MOULIAS R., POYART C. et COUMEL P.-H. :
Note préliminaire sur l'étude clinique, biologique, histo-chimique et enzymatique de la fructosémie familiale essentielle.
Rev. Fran. Et. Chir. Biol., 1962, 7, 531.
- 4 - BEYREISS K. et al. :
Resorption and metabolism of D- (-) fructose, L- (-) sorbose and sorbitol in hereditary fructose intolerance and in healthy infants.
Acta Biol. Med. German., 1966, 17, 733-745.
- 5 - BEYREISS K., WILLGERODT H. et THEILE H. :
Untersuchungen bei heterozygoten Merkmalsträgern für Fructose intoleranz.
Klin. Wschr., 1968, 46, 465-468.
- 6 - BICKEL H. :
Zur Klinischen Bedeutung Verschiedener Mellituriën.
Mod. Probl. Paediatr., 1959, 4, 136.
- 7 - BICKEL H. :
Die nicht-diabetischen Mellituriën des Kindes.
Mod. Probl. Paediatr., 1960, 6, 313.
- 8 - BLACK J.-A. et SIMPSON K. :
Fructose intolerance.
Brit. Med. J., 1967, 5572, 138-141.
- 9 - BONNEFOY S. :
L'intolérance héréditaire au fructose.
Thèse, Lyon, 1961, Impr. Bosc Fr.
- 10 - BOUR H.
Le fructose dans l'alimentation.
Rev. Prat., 1969, 31 bis, 107-112.

- II - BRAUN W., FIEHRING C. et KOLOWSKI :
Die Bedeutung du Konnatalen Enzymdefekte des Kohlen hydrat-
staffwechsels.
Gesendh. Wes., 1967, 22/21, 968-972.
- I2 - BROYER M. et BERGER R. :
L'intolérance au fructose.
Presse Méd., 1969, 77/50, 1877-1878.
- I3 - HURI J.-F.
Test de surcharge au fructose.
Rev. Prat., 1964, 34, 187.
- I4 - BUTENANDT I. :
On fructose intolerance in young infants.
Machr. Kinderfeilk., 1965, 113, 516-519 (Allemand).
- I5 - CHAMBERS R.A. et PRATT R.T.C. :
Lancet, 1956, 2, 340.
- I6 - CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H., MOREL G., RIEU D. et CASTEL J. :
Intolérance familiale au fructose.
Soc. Franç. Péd. Montpellier. Séance du 15 janvier 1967.
- I7 - CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H., CASTEL J. et MOREL G. :
Vomissements acétoniques symptomatiques d'une intolérance
congénitale au fructose chez deux soeurs.
Arch. Franc. Pédiatr., 1968, 25, 745-759.
- I8 - CLEMENT R. :
Troubles enzymatiques du métabolisme des sucres.
Feuillets du Prat., 1964, mars, 63-68.
- I9 - CORI G.-T. et SLEIN N.W. :
Glucoc and fructokinase in mamalian tissus.
Federat. Proc., 1947, 6, 245.
- 20 - CORNBELATH M., ROSENTHAL J.M., REISNER S.H., WYBERGT S.H. et
CRANE R.K. :
Hereditary fructose intolerance.
New England J. Med., 1963, 269, 1271.
- 21 - CORSINI F. :
Intolérance congénitale au fructose.
Clin. Ped. (Bologna), 1960, 42, 716-717.
- 22 - COURTOIS J.-E. :
III Les disaccharidases, in : Problèmes actuels de biochimie
appliquée.
Sous la direction de M.-C. GIRARD, Masson et Cie édit.
Paris, 1968.

J.

- 23 - DEBRY G., LAURENTA, CHERRIER P., GUISSARD. et GONARD J.-P. :
L'intolérance héréditaire au fructose à propos d'une nouvelle observation familiale.
Ann. Méd. de Nancy, 1969, 8, 677-680.
- 24 - DELAITRE M. et FONTY M. :
L'intolérance aux sucres chez le nourrisson.
Gaz. Méd. France, 1962, 2, 213-220.
- 25 - DESBUQUOIS B. :
L'intolérance héréditaire au fructose.
Rev. Int. Hépat., 1965, 15, 1.
- 26 - DESBUQUOIS B., LARDINOIS R., GENTIL C. et ODIEVRE M. :
Effets d'une surcharge en phosphate de sodium sur l'hypoglycosémie dans 11 observations d'intolérance héréditaire au fructose.
Arch. Franç. Péd., 1969, 26, 21-35.
- 27 - DOLE V.P. :
A relation between nonesterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 150.
- 28 - DORMANDY T.L. et PORTER R.J. :
Familial fructose and galactose intolerance.
Lancet, 1961, I, 1189-1194.
- 29 - DUBOIS R., LOEB H. et OOMS H.A., GILLET P, BARTMAN J. et CHAMPENOIS A. :
Etude d'un cas d'hypoglycémie fonctionnelle par intolérance au fructose.
Helvetica Paed. Acta, 1961, 16, 90-96.
- 30 - DUBOIS R., LOEB H. et OOMS H.A. :
Etude du métabolisme glucidique dans la galactosémie et la fructosémie.
Rev. Franç. Et. Clin. Et Biol., 1962, 7, 509-514.
- 31 - DUBOIS R., LOEB H., MALAISSE-LAGAE F. et TOPPET M. :
Etude clinique et anatomo-pathologique de deux cas d'intolérance congénitale au fructose.
Pédiatrie, 1965, 20, 5.
- 32 - DURAND P., RAZZI A., LAMEDICA G.-M. et MARTINO A.-M. :
L'intoleranza ereditaria al fruttosio.
Minerva Med. 1963, 54, 970.
- 33 - DURAND P. :
L'intoleranza al fruttosio.
Minerva Ped., 1964, 16, 548-549 (en français).

24 bis - DESBUQUOIS B. :
L'intolérance héréditaire au fructose. Etude clinique et biologique de 8 observations et revue de la littérature.



- 34 - DREYFUS J.-C., SCHAPIRA F., KAPLAN J.-C., NORDMANN Y.,
ALLARD D. :
L'intolérance au fructose due à une anomalie de l'aldolase
hépatique.
Société Méd. des hôpitaux de Paris, séance du 6 mars 1970.
- 35 - EGGERMONT, cité par HERS H.-G. :
Recent developments in the biochemistry of glycogen sto-
rage disease and of fructose intolerance.
Chemisch. Weekblad., 1961, 57, 437.
- 36 - ELCHARIDUS J.-F. :
Vomissements par erreur de régime ou de métabolisme : into-
lérances.
Rev. Prat., 1969, 19, 79-85.
- 37 - FIEHRING C. et BRAUN W. :
Hereditäre Fruktoseintoleranz.
Kinderklin., Med. Akad., Erfurt.
Padiat. Prax., 1968, 7/1, 73-78.
- 38 - FOURNIER A., PAULI A., LEURIDAN M., COUSIN J. et BARRY M. :
Intolérance héréditaire au fructose (à propos d'une obser-
vation).
Société médicale et anatomo-clinique de Lille, 21 février 1968.
J. Sci. Méd. (Lille), 1968, 86/3, 177-186.
- 39 - FREZAL J. et REY J. :
La galactosémie et l'intolérance au fructose.
Méd. Infant., 1962, 69, 303-313.
- 40 - FROESCH E.-R., PRADER A., WOLF H.-P., LABHART A. et STUBER H.-W. :
Die hereditäre Fructoseintoleranz.
Schweiz. Med. Wschr., 1957, 87, 1168.
- 41 - FROESCH E.-R., PRADER A., WOLF H.-P. et LABHART A. :
Die hereditäre Fructoseintoleranz.
Helv. Paediat. Acta, 1959, 14, 99.
- 42 - FROESCH E.-R. et GINSBERG J.-L. :
Fructose metabolism of adipose tissue. I comparaison of fruc-
tose and glucose metabolism in epididymal adipose tissue of
normal rats.
J. Biol. Chem., 1962, 237, 3317.

- 43 - FROESCH E.-R., WOLF H.-P., PRADER A. et LABHART A. :
Hereditary fructose intoleranz. An inborn defect of hépatic fructose - I - phosphate splitting aldolase.
Am. J. Med., 1963, 34, 151-167.
- 44 - FROESCH E.-R. :
Métabolisme du fructose, fructosurie essentielle et intolérance héréditaire au fructose.
Rev. Prat., 1965, 14, 1899-1909.
- 45 - FROESCH E.-R. :
Métabolisme du fructose, fructosémie essentielle et intolérance héréditaire au fructose.
Rev. Prat., 1965, 15, 14, 1899-1909.
- 46 - FROESCH E.-R. :
Fructose metabolism in adipose tissue of normal and diabetic rats, in : Handbook of physiology. Volume on adipose tissue.
Ed. A.E. Renald an G.F. Gahill Jr., 1965.
- 47 - FROESCH E.-R. :
Essential fructosermia and hereditary fructose intolerance.
Ch. 6, p. 124-140, in : Stanbury J.-B., Wyngaarden J.-B. et Fredrickson D.-S. : The metabolic basis of inherited disease.
I Vol., 2° édit., Mc Graw Hill édit., New-York, 1966.
- 48 - GENTIL C., COLIN J., VALETTE A.-M., ALAGILLE D. et LELONG M. :
Etude du métabolisme glucidique au cours de l'intolérance héréditaire au fructose. Essai d'interprétation de l'hypoglycémie.
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol., 1964, 9, 596-607.
- 49 - GERBEAUX J. et MALLET R. :
Intolérance héréditaire au fructose.
Rev. Prat., 1962, 30, 3211-3215.
- 50 - GMYREK D., HUBSCHMANN K. et KLIMMT G. :
Problèmes diagnostiques et thérapeutiques de l'intolérance au fructose.
Mschr. Kinderheilk., 1968, 116/1, 16-20 (Allemand).
- 51 - HERS H.-G. :
La fructokinase du foie
Biochim. Biophysica Acta, 1952, 8, 416.
- 52 - HERS H.-G. et KUSAKA T.
Le métabolisme du fructose - I - phosphate dans le foie.
Biochim. Biophys. Acta, 1953, 2, 427.

- 53 - HERS H.-G. :
Thèse d'Agrégation.
Le métabolisme du Fructose.
Arscia Edit. (60, rue de l'Etuve, Bruxelles), 1957.
- 54 - HERS H.-G. et JOASSIN G. :
Anomalie de l'aldolase hépatique dans l'intolérance au fructose.
Enzymol. Biologica. et Clinica., 1961, I, 4.
- 55 - HERS H.-G. :
Recent developments in the biochemistry of glycogen storage disease and of fructose intolerance.
Chemisch. Weekblad., 1961, 57, 437-440.
- 56 - HERS H.-G. :
Augmentation de l'activité de la glucose -6- phosphatase dans l'intolérance au fructose.
Rev. Int. Hépat., 1962, 12, 777.
- 57 - HIGGINS R.-B. :
Dissolution of renal calculi in a case of hereditary fructose intolerance and renal tubular acidosis.
J. Urol., 1966, 95 291.
- 58 - HUBSCHMANN K., COBET G. :
Beitrag zur hereditären Fructose Intoleranz.
Deutsch. Med. Wschr., 1964, 89, 938.
- 59 - JAVILLIER M., PLONOVSKI M., FLORKIN M., BOULANGER P., LEMOIGNE M., ROCHE J. et WURMSER R. :
Traité de Biochimie Générale.
Masson et Cie. Edit. Paris.
- 60 - JEUNE M., PLANSON E., COTTE J., BONNEFOY S., NIVELON J.-L. et SKOSOWSKY J. :
L'intolérance héréditaire au fructose. A propos d'un cas.
Pédiatrie, 1961, 16, 605-626.
- 61 - KALETTA U., WOLF H.-P. et LEUTHARDT L. :
Chromatographie trennung von I phospho-fructaldolase und diphospho-fructaldolase der laber.
Helv. Chim. Acta, 1957, 40, 1027.

- 62 - KAPLAN M., STRAUSS P., BREVART P., GOROUBEN J.-C. et BEDU-SAADA J. :
Etude clinique et biologique d'un cas d'intolérance au fructose
chez un nourrisson.
Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 2733-2742.
- 63 - KIYASU J.-Y. et CHAIKOFF I.-L. :
On the manner of transport of absorbed fructose.
J. Biol. Chem., 1957, 224, 935-939.
- 64 - KOHLIN P. et MELIN K. :
Hereditary fructose intolerance in four swedish families.
Dept. of Paed. Univ. Hosp. Umeå, Acta Paediat. Scand. (Uppsala)
1968, 57/I, 24-32.
- 65 - KRANE St.-M. :
Fructosuria I44-I55 in : The metabolic Basis of inherited diseases.
Mc. Grow Hill Book Co. New York, Toronto, London, 1960.
- 66 - KRANHOLD J.-F. et al. :
Renal fructose metabolizing enzymes : significance in hereditary
fructose intolerance.
Science, 1969, 165, 402-403.
- 67 - LAKE B.-D. :
The histochemical demonstration of F-I- phosphate aldolase and fructose
I-6- diphosphate aldolase, and application of the method to a
case of fructose intolerance.
J. Roy. Mier. Soc., 1965, 85, 489-498. 1965, 84, 849.
- 68 - LAMY M., ROYER P., FREZAL J. et REY J. :
Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
I Vol., 2° Edit., Masson, Paris, 1968.
- 69 - LARDINOIS R. et LESTARDET H. :
Surcharge en phosphate de sodium au cours de l'hypoglycémie induite
par le fructose dans la fructosémie.
Etait signalé "à paraître" en 1964.
- 70 - LARON Z. :
Essential benign fructosuria.
Arch. Dis. Child., 1961, 36, 273-277.
- 71 - LELONG M., ALAGILLE, GENTIL C.-L. COLIN J., MERCIÉ C.-L., TUPIN J.
et BOUQUIER J. :
L'intolérance héréditaire au fructose (deux observations).
Arch. Franç. Péd., 1962, 19, 841-866.

- 72 - LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL Cl., COLIN J. et BOUQUIN C. :
 Insuffisance héréditaire au fructose avec cirrhose et tubu-
 lopathies.
 Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 1962, II3,
 58-72.
 Compte-rendu Rev. Prat. 1962, 7, 753.
- 73 - LEONARDS J. R. :
 Metabolism of fructose by adipose tissue and effect of insulin
 endocrinology (Springfield).
 1964, 74, 142.
- 73 bis - LESTRADET H. : le rôle du lactose dans l'alimentation du nourrisson normal.
 Doc. scient. Guigoz, 1969, 82, 10.
- 74 - LEURIDAN M. :
 Contribution à l'étude de l'intolérance héréditaire au fructose.
 Thèse Nancy 1965.
- 75 - LEUTHART R., TESTA E. et WOLF H.-P. :
 Der enzymatische Abbau des fructose-1- phosphate in der Leber.
 III - Mitteilung über den stoffwechsel der fructose in der Leber.
 Helvet. Chim. Acta, 1953, 36, 227.
- 76 - LEUTHARDT F. et WOLF H.-P. :
 Verber die spezifität des Aldolases IV.
 Mitteilung über den Stoffwechsel du fructose in der Leber.
 Helver. Chim. Acta, 1954, 37, 134.
- 77 - LEUTHARDT F. et STUHLFAUTH K. :
 Biochemische, physiologische und klinische Probleme des Fructo-
 sestoffwechsels. In : Medizinische Grundlagen forschung, Heransg.
 K. Fr. Bawn, Georg. Thieme Verlag, Stuttgart, 1960.
- 78 - LEUTHARDT F. :
 Der Stoffwechsel du Fructose.
 Schweiz. Med. Wschr., 1960, 90, 455.
- 79 - LEVIN B., OBERHOLZER V.-G., SNODGRASS G.-J., STIMMZER L. et WILMERS
 M.-J. :
 Fructosaemia
 Arch. Dis. Childh., 1963, 38, 220-230.
- 80 - LEVIN B. et al. :
 Fructosaemia. Observations on seven cases.
 Amer. J. Med., 1968, 45, 826-838.
- 81 - LEVINE R., TAUBENHAUS M. :
 Clinical conference on metabolic problems. Essential fructosuria.
 Metabolism, 1954, 3, 82-87.

- 82 - LEVULOSE :
An international symposium on the clinical and metabolic aspects of laevulose.
Edit. W. J. H. Butterfield, Frank. Cottrell Ltd., Crewe, England, 1964.
- 83 - LINDEN L. et NISELL J. :
Hereditär fruktosintolerans.
Svenska Läk-tidn, 1964, 61, 3185.
- 84 - LOVISOT P. :
Biochimie métabolique.
1969, Edit. Simep.
- 85 - MARIANI R. , UNAL D., RAQUET J., SIINO A. et BERNARD R. :
Intolérance au fructose et stéatose hépatique.
Soc. Franç. Péd. Rev. Prat., 1968, 24, 3496.
et Archiv. Franç. Pédiat., 1967, 24, 830.
- 86 - MARIANI R., SIINO A., RICHERT J. et BERNARD R. :
L'intolérance héréditaire au fructose.
Marseille Méd., 1969, 106/2, 127-143.
- 87 - MARIE J., FLEURY J., HENNEQUET A., DESBOIS J.-C., CLOUP M. et WATCHI J.-M. :
Ictère grave cirrhogène avec acanthocytose chez le nourrisson.
A propos de 3 observations.
Ann. Péd., 1967, 43, 2195.
- 88 - Maladies Métaboliques.
Congrès Européen sur les maladies nutritionnelles et métaboliques. Vittel 1966.
Compte-rendu, in Rev. Prat., 1967, 9 bis, 1419.
- 89 - MARTHALER T.-M. et al :
No dental caries in individuals with hereditary fructose intolerance.
Helv. Méd. Acta, 1967, 34, Suppl. 126.
- 90 - MASS R.-E., SMITH W.-R. et WALSH J.-R. :
The association of hereditary fructose intolerance and renal tubular acidosis.
Ann. Biol. Clin., 1962, 257, 541.
- 91 - MEHNERT H. et al. :
Current findings in patients with hereditary fructose intolerance.
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med., 1967, 73, 789-793 (Allemand).

- 92 - METAIS P, JUIF J. et SACREZ R. :
Etude biochimique d'un cas d'intolérance au fructose.
Ann. Biol. Clin., 1962, 20, 801.
- 93 - MILHAUD G., ALAGILLE D. et GENTIL C. :
Technique de mise en évidence des erreurs congénitales des métabolismes chez l'homme.
C.R. Acad. Sci. 1962, 257, 541.
- 94 - MILHAUD G. :
Arch. Franç. Péd., 1964, 13, 49.
- 95 - MILLER M., CRAIG J.-W. et WOODWARD H.-Jr. :
The metabolism of fructose in man.
Yale J. Biol. and Med., 1956, 29, 335-360.
- 96 - MORRIS R.-C. et al. :
Absence of renal fructose -I- phosphate aldolase activity in hereditary fructose intolerance, 1967, 214, 920-921.
- 97 - MORRIS R.-C. Jr. :
An experimental renal acidification defect in patients with hereditary fructose intolerance. II - Its distinction from classic renal tubular acidosis. Its resemblance to the renal acidification defect associated with the Fanconi Syndrome of children with cystinosis.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 1648-1663.
- 98 - MORRIS Jr. R-C. :
An experimental renal acidification defect in patients with hereditary fructose intolerance. Its distinction from classic tubular acidosis ; its resemblance to the renal acidification defect associated with the Fanconi Syndrome of children with cystinosis.
Dept. of Med., Univ. of California. Sch. of Med., San Francisco, Calif. J. Clin. Invest., 1968, 47/7, 1648-1663.
- 99 - NIKKILA E.-A. et PERHEENTUPA J. :
Non-esterified, fatty acids and fatty liver in hereditary fructose intolerance.
Lancet, 1962, 2, 1280.
- 100 - NIKKILA E.-A., SOMERSALO O., PITKANEN E. et PERHEENTUPAJ. :
Hereditary fructose intolerance, an inborn deficiency of liver aldolase complex.
Metabolism, 1962, 11, 727-731.

- IOI - NISELL J. et al. :
F-I- phosphate aldolase and F-I-6 diphosphate aldolase activity
in the mucosa of the intestine in hereditary fructose intolerance.
Scand. J. Gastro-ent., 1968, 3, 80-82.
- IO2 - NIVELON J.-L., MATHIEU M., KISSINC., COLLOMBEL C., COTTE J. et
BETHENOD M.:
Intolérance au Fructose. Observation et mécanisme physiopatho-
logique de l'hypoglucoémie.
Ann. Pédiat., 1967, N° 50/12, 817-824.
- IO3 - NORDMANN Y. and al. :
A structurally modified liver aldolase in fructose intolerance :
Immunological and kinetic evidence.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 68, 31, 884-889.
- IO4 - ODIEVRE M. :
Glycogénose hépato-rénale avec tubulopathie complexe.
Deux observations d'une entité nouvelle.
Rev. int. Hépat., 1966, 16, I.
- IO5 - ODIEVRE M. :
Le diagnostic de l'insuffisance héréditaire au fructose chez le
nourrisson.
Presse Méd., 1969, 21, 779-781.
- IO6 - ODIEVRE M., GAUTIER M. et RIEU D., avec la collaboration de Mme
GINESTET :
Insuffisance héréditaire au fructose. Evolution des lésions his-
tologiques hépatiques au cours de l'IH.F. sous traitement.
Arch. Fr. Pédiatr., 1969, 26, 433-443.
- IO7 - ODIEVRE M. :
Les difficultés du diagnostic de l'intolérance héréditaire au fruc-
tose chez le nourrisson.
Arch. Franç. Pédiat. 1969, 26, 5-19.
- IO8 - PENHOET E., RAJKUMAR T. et RUTTER W.-J. :
Multipl forms of fructose diphosphate aldolase in mammalian tis-
sues.
Proc. Nat. Acad. Sc;, 1966, 56, 1275.
- IO9 - PERCHERON F., YONGER J. et BEDU-SAADA J. :
Dosage colorimétrique du fructose dans le sang au cours des épreuves
de charge en fructose.
Ann. Biol. Clin., 1963, 21, 645-651.

- II0 - PERHEENTUPA J., PITKANEN E., NIKKILA E.-A. et SOMERSALO O. :
Hereditary fructose intolerance. A clinical study of four cases.
Ann. Paed. Fenn., 1962, 8, 221-235.
- III - PHILIPS M.-J. et al. :
Subcellular pathology of hereditary fructose intolerance.
1968, 44, 910-921.
- II2 - PHILIPS M.-J., LITTLE J.-A. et PTAK T.-W. :
Subcellular pathology of hereditary fructose intolerance.
Dept. of Pathol., Toronto Gen. Hosp., Toronto.
Amer. J. Med., 1968, 44/6, 910-921.
- II3 - PITKANEN E. et PERHEENTUPA J. :
Elwi biochemische Untersuchung über zwei Fälle von Fructoseintoleranz.
Ann. Paediat. Fenn., 1962, 8, 236-244.
- II4 - PONTE C., GAUDIER B., BONTE C., LEQUIEN P., DUQUENNOY C. et DEWAILLY P. :
Intolérance héréditaire au fructose.
Pédiatrie, 1969, 24, 764-880.
- II5 - PRADER A. et RENOUX M. :
Les fructosuries.
L'Hôpital, 1958, N°680, 691, P. 235.
- II6 - PRADER A. et al. :
Intolérance héréditaire au fructose.
Maandschr. Kindergneesk. 1960, 28, 47-50.
- II7 - PRADER A. :
Hereditare storungen des fructose stoffwechsels (Désordres héréditaires du métabolisme du fructose).
Mschr. Kinderheilk., 1969, II7/I, 20-24.
- II8 - RENOLD A.-E. et THORN G.-W. :
Clinical usefulness of fructose.
Amer. J. Med., 1955, 19, 163.
- II9 - RIEU D. :
Intolérance héréditaire au fructose du nourrisson : Evolution des lésions histologiques hépatiques sous traitement diététique prolongé. (Etude de 8 observations).
Doc. Sc. Guigoz, 1969, 81, 2 - 10.

- I20 - ROSENKRANZ A. et al. :
Studies on fructose intolerance in diabetes mellitus in
childhood.
Neue Oest. Z. Kinderheilk., 1961, 6, 135-143 (Allemand).
- I21 - ROSENKRANZ A. :
Désordres congénitaux du métabolisme du fructose.
Mschr. Kinderheilk., 1962, 110, 170 - 171.
- I22 - ROSENKRANZ A. :
Congenital disorders of carbohydrate metabolism in children.
Wien Med. Wschr., 1965, 115, 953-957 (Allemand).
- I23 - ROSSIER A., MILHAUD G., COLIN J., JOB J.-C., BRAULT A., BEAUVAIS
P. et LEMERLE J. :
Intolérance congénitale au fructose : 2 cas familiaux avec
étude biochimique in vitro.
Arch. Franç. Péd., 1966, 23, 533.
- I24 - ROYER P., LESTRADET H. et CACHIN O. :
L'hypoglycémie fonctionnelle récurrente corticosensible de
l'enfant.
Arch. Franç. Péd., 1959, 15, 69-81.
- I25 - ROYER P., LESTRADET H., HABIB R., LARDINOIS R. et DESBUQUOIS B. :
L'insuffisance héréditaire au fructose.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, 115/9, 805 - 823.
- I26 - ROYER P., DESBUQUOIS B. et LARDINOIS R. :
Fructosémie congénitale.
Soc. Méd. des Hôp. Paris, Rev. Prat., 1964, 23, 2934.
- I27 - ROYER P. :
Diététique dans les déficits enzymatiques héréditaires.
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 653 - 659.
- I28 - RUTTER W., HUNSLEY J., GROVES W., RAJKUMAR T. et WOODFIN B. :
In Methods in Enzymology.
1967, 2, 479. Edit. W.A. Wood, New York, Academie Press.
- I29 - SACCHETTI T. :
Intolérance congénitale aux monosaccharides (galactosémie -
fructosémie). Etudes récentes sur la galactosémie et la fruc-
tosémie.
Minerva Ped., 1968, 20, 2739 - 2747 (en Italie).

- I30 - SACREZ R., JUIF J.-G., METAIS P., SOFATZIS J. et DOUROF N. :
Un cas mortel d'intolérance héréditaire au fructose.
Pédiatrie, 1962, 17, 875 - 889.
- I31 - SAMOLS E. et DORMANDY T.-L. :
Insulin response to fructose and galactose.
Lancet, 1963, I, 478.
- I32 - SCHAPIRA G. et SCHAPIRA F. :
Les aldolases du sérum.
Ann. Biol. Chem., 1960, 18, I.
- I33 - SCHAPIRA F. :
La fructose - I - phospo-aldolase du sérum.
S.H.P. Path. Biolog., 1961, 2, 63.
- I34 - SCHAPIRA F., DREYFUS J.-C. et SCHAPIRA G. :
Anomaly of aldolase in primariy liver cancer.
Nature, 1963, 200, 995.
- I35 - SCHAPIRA F. et DREYFUS J.-C. :
L'aldolase hépatique dans l'intolérance au fructose.
Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol., 1967, 12, 486 - 489.
- I36 - SCHAPIRA F., NORMANN Y. et DREYFUS J.-C. :
La lésion biochimique de l'intolérance au fructose. Détec-
tion immunologique d'une aldolase modifiée.
Rev. Franç. Clin. Biol., 1968, 13, 3, 267 - 269.
Erudes
- I37 - SCHAPIRA F. :
Les Iso enzymes de la créatine - Kinase et de l'aldolase.
Path. Biol., 1970, N° 5-6, 295 - 301.
- I38 - SCHAPIRA F. :
Progrès récents en enzymologie humaine.
Concours Médical, 1970, 92, 21, 4747 - 4755.
- I39 - SCHRADER K.-E., MAHR G. et NEUMANN P. :
Zur therapie des retinopathia diabetica mit fructose.
Deutsche Med. Wochenschrift, 1966, 7/91, 306 - 308.
Analyse dans Rev. Prat., 1966, 25, 3383.
- I40 - SCHREIR K. :
Anomalies congénitales du métabolisme du fructose.
Deutsch. Med. Wschr., 1960, 85, 1733 - 1734.

- I41 - SCHWARTZ R., GAMSU H., MULLIGAN P.-B., REISNER S.-H.
WYBREGT S.-H. et CORNELATH M. :
Transient intolerance to exogenous fructose in the newborn.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 333 - 340.
- I42 - SIBLEY J.-A. et LEHNINGER A.
Determination of Aldolase in animal tissues.
J. Biol. Chem., 1969, 177, 859.
- I43 - SIDLURY J.-B. :
Zur Biochemie der hereditären Fructoseintoleranz:
Helv. Paed. Acta, 1959, 14, 317.
- I44 - SITADEVI C. et al.
Fructose intolerance associated with congenital cataract.
Report of a case.
Indian J. Ped., 1968, 35, 496 - 498.
- I45 - STEINITZ H., STEINITZ K. et MIZRACHI O. :
Essentielle Fructosurie, Untersuchungen des intermediären
Stoffwechsels bei intravenöser Fructosebelastung.
Schweiz. Med. Wschr., 1963, 93, 751.
- I46 - STEINITZ H. et al. :
Essential fructosuria and hereditary fructose intolerance.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 222 - 223.
- I47 - SWALES J.-D. et SMITH A.-D.-M. :
Adult fructose intolerance.
Quart. J. Med., 1966, 35, 455.
- I48 - WALBAUM R. :
Intolérance héréditaire au Fructose, in Les actualités métaboliques en pédiatrie. Service de pédiatrie du Centre hospitalier régional de Lille. Prof. agrégé Guy Fontaine.
Troisième série. Un volume de 392 p. 1969. Doin Edit.
- I49 - WEBER G., SINGHAL R.-L. et SRIVASTAVA S.-K. :
Action of glucocorticoid as inducer and insulin as suppressor
of biosynthesis of hepatic gluconeogenic enzymes.
Advances in Enzymes Regul., 1963, 3, 43.
- I50 - WEILL J. et GOROUBEN J.-Cl. :
Les problèmes actuels de l'intolérance au lait.
Rev. Méd., 1962, 3, 105 - 114.
-
- I47 bis - TCHERNIA G. :
Etudes du comportement érythrocytaire dans les affections
hépato-biliaires néo-natales.
Thèse Paris, 1968.

- I51 - WICK A.-N., SHERILL J.-W. et DRURY D.-R. :
Metabolism of fructose in extrahepatic tissues.
Diabetes, 1953, 2, 465.
- I52 - WOLF H.-P. et LEUTHARDT F. :
Verber Aldolasen III. Die Aldolasespaltung von fructose-
I- phosphat und Fructosedifosfat in der Niere.
Helv. Chesis. Acta, 1957, 48, 1033.
- I53 - WOLF H., ZSCHOCKE D., WEDEMEYER F.-W. et HUBNER W. :
Angeboren hereditäre Fructose intoleranz.
Klein. Wehr., 1959, 37, 693.
- I54 - WOLF H.-P. :
Biochemische Untersuchungen zur hereditären Fructosein
toleranz.
Mod. Probl. Pädiatr., 1959, 4, 528-534.
- I55 - ZARIM D., HERMAN R.-H. et GORDON Jr. W.-C. :
The conversion of glucose and fructose to fatty acids in
the human liver.
Biochem. Med., 1969, 2, 6, 427-437.
- I56 - ZALITIS J. et OLIVER I.-T. :
Inhibition of glucose phosphate isomerase by metabolic
intermediates of fructose.
Biochem. J., 1967, 102, 753.

